Sarkoidose des Zentralnervensystems

Ursula-Maria Gartner

1984

Diss
München

Aus dem Institut für Pathologie des Städt. Krankenhauses Landshut

Direktor: Prof.Dr.K.L.Heilmann

Sarkoidose des Zentralnervensystems (ZNS)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ursula-Maria Gartner

aus

Traunstein

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. K.L. Heilmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Eder

Dekan: Prof. Dr. W- Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4.10.84

INHALTSVERZEICHNIS

SARKOIDOSE des Zentralnervensystems

		Seite
Zusammenfassung		
1.	Allgemeines über Sarkoidose (M. Boeck)	1
2.	Histopathologie	2
2.1.	Allgemeines	2
2.2.	Epitheloidzellen	6
2.3.	Makrophagen	6
2.4.	Zusammenfassung	11
3.	Pathogenese und Ätiologie	12
4.	Immunologie	16
4.1.	Total-Plasma-Protein und Albumin-Globulin-Fraktion	27
4.2.	Zusammenfassung	27
5.	Blutbildveränderungen	29
6.	Hypercalcämie	29
7.	Vorkommen der Sarkoidose	32
7.1.	Altersverteilung	33
7.2.	Organbefall	35
7.2.1	Organmanifestation der Sarkoidose	35
7.2.2	Muskulatur	37
8.	ZNS-Sarkoidose	38
8.1.	Klinische Symptome	39
8.2.	Häufigkeit der ZNS-Beteiligung bei Sarkoidose	42
8.3.	Tumorartiger Befall	43
8.4.	Diffuser Befall	44
8.5.	Vaskulärer Befall	49
8.6.	Hypophysen- und Hypothalamusbeteiligung	51
8.7.	Lokalisation	51
8.7.1.	Hirnnerven	52
8.7.2	Rückenmark	55
8.7.3	Periphere Nerven	56
8.8.	Liquorveränderungen	59
9.	Differentialdiagnose und Problematik der Diagnosestellung bei ZNS-Mitbeteiligung	61
9.1.	Allgemeines	61
9.2.	Bakterien	64
9.2.1.	Tuberkulose	64
9.2.2	Lepra	65
9.2.3	Spirochaeten	66
9.2.4	Pilzerkrankungen	66
9.3.5	Toxoplasmose	66
9.2.6	Echinococcus	67
9.2.7	Polyarteriitis nodosa	67
9.2.8	Disseminierter Lupus erythematodes	68
9.2.9	M. Pfeiffer - infektiöse Mononukleose	68
9.2.10	Multiple Sklerose	69
9.2.11	Brucellosis	69
9.2.12	Zusammenfassung	70

		Seite
9.3.	Diagnosestellung	70
9.3.1.	Tuberkulinprüfung	74
9.3.2	Biopsie	74
9.3.3	Kveim-Test	75
9.3.4	Diagnostik-Kriterien	76
10.	Prognose	78
11.	Therapie der Sarkoidose	79
12.	Kasuistik der Pat. Th.Th.	81
13.	Sektionsprotokoll der Pat. Th.Th.	89
13.1.	Feingewebliche histologische Untersuchungen	90
13.2.	Lunge	90
13.3.	Leber	90
13.4.	Milz	91
13.5.	Lymphknoten	91
13.6.	Cerebrum	92
13.6.1	Kleinhirn	92
13.6.2	Stammhirn	93
13.6.3	Großhirn	96
13.6.4	Plexus chorioideus	99
14.	Diskussion	101
14.1.	Klinik allgemein	101
14.2.	Organmanifestation	104
14.3.	Manifestationsalter	105
14.4.	Pathologisch-anatomischer Befund	106
14.4.1	Bronchus	106
14.4.2	Lunge	108
14.4.3	Hilus-Lymphknoten	109
14.4.4	Leber,Milz	110
14.4.5	Herz,Gefäße	112
14.5.	Nervensystem	113
14.5.1	Kraniale und periphere Nerven	113
14.5.2	Zentrales Nervensystem (Rückenmark, Hirnhäute, Cerebrum)	114
14.5.3	Meningo-encephalitischer Befall	116
15.	Sarkoidose der Patientin Th.Th. geb. 11.2.25, gest. 3.10.80	117
15.1	Allgemeines	117
15.2.	Pathologisch-anatomischer Befund	117
15.2.1	Hilus	117
15.2.2	Bronchus	119
15.2.3	Lunge	119
15.2.4	Leber,Milz	120
15.2.5.	Herz	121
15.3.	ZNS	122
15.3.1	Pathologisch-anatomischer Befund	122
15.3.2	Einfluß der ZNS-Sarkoidose auf den Verlauf des M. Boeck	124
15.4.	Diagnosestellung der Sarkoidose	126
15.4.1	Generelle Problematik	126
15.4.2	Diagnostische Probleme d. Pat. Th.	127
15.5.	Diagnostische Konsequenzen	132
15.6.	Therapiemöglichkeiten	133
15.6.1	Allgemein	133
15.6.2	Therapiemöglichkeiten bei d. Pat.Th	134

Zusammenfassung

Anhand einer Kasuistik über eine Sarkoidose des zentralen Nervensystems soll ein Überblick gegeben werden über den heutigen Stand der Sarkoidoseforschung.

Besonderer Wert wurde dabei auf die Problematik der Diagnosestellung und der klinischen Symptomatik des ZNS-Befalls gelegt.

Die Sarkoidose des Nervensystems gehört zu den seltenen Ausbreitungsformen des Morbus Boeck. Die Schwierigkeiten, eine zentral nervöse Beteiligung zu erkennen und evtl. entsprechende therapeutische Maßnahmen zu ergreifen, liegen begründet in der Vielfalt der unspezifischen neurologischen und zentral nervösen Symptome.

In dem hier vorgestellten und diskutierten Fall einer 55-jährigen Patientin wurde die Diagnose einer Sarkoidose erst bei der Sektion gestellt. Histologisch zeigte sich ein Befall nahezu aller innerer Organe, wobei insbesondere das zentrale Nervensystem betroffen war. Im Zerebrum zeigte sich eine überwiegend meningo-enzephalitische Ausbreitungsform der Sarkoidose mit multiplen Granulomen in den Meningen und interkortikalen Furchen. Außerdem fanden sich multiple perivasculär gelegene Granulome, insbesondere im Stammhirn und im Kleinhirn sowie in der Umgebung der Ventrikel. Diese Ausbreitungsform erklärt auch in unserem Fall die unbestimmte Symptomatik der Patientin, die verursacht sein dürfte, durch multiple, granulombedingte Entmarkungsherde, die durch das kollaterale, perigranulomatöse Ödem sich weiter ausbreiten.

SARKOIDOSE DES ZENTRALNERVENSYSTEMS (ZNS)

1. Allgemeines über Sarkoidose (M. Boeck)

Während die Sarkoidose zuerst als Hautleiden in seinen verschiedenen Formen bekannt wurde, (Besnier, 1889 und Boeck 1899) erkannte Schaumann (1914) als erster, daß auch innere Organe vom Prozess mitbetroffen werden. Die typischen histologischen Veränderungen des M. Boeck wurden von ihm erstmals beschrieben. Da sie sich überwiegend in den Lymphknoten vorfanden, nannte er diese Erkrankung "Lymphogranulomatosis benigna". Aber auch andere Synonyme sind geläufig, wie: Boeck'sches Sarkoid, Hutchinson'sche Erkrankung, sklerosierende Miliartuberkulose und Pseudotuberkulosis granulomatosa. Seit etwa 1934 spricht man vorwiegend von der Besnier-Boeck-Schaumann'schen Krankheit.
Im anglo-amerikanischen Schrifttum herrscht die Bezeichnung "Sarkoidose" vor, während die skandinavischen Autoren meist die Bezeichnung "Lymphogranulomatosis benigna" vorziehen.

An Hand des folgenden Falles, bei dem eine generalisierte Sarkoidose mit starkem ZNS-Befall vorlag, soll deshalb der M. Boeck des zentralen Nervensystems und die Problematik der Diagnosestellung, der Ätiologie und der Pathogenese und nicht zuletzt der Therapie besprochen werden.

2. Histopathologie:

2.1 Allgemeines

Histologisch besteht das "sarkoide Granulom" aus einer Anzahl von Epitheloidzellen, von denen einige die mehrkernigen Riesenzellen vom Langhans'schen Typ bilden. Einige wenige Lymphozyten legen sich meist ringförmig um das Granulom herum. Plasmazellen werden kaum gefunden, Eosinophile fehlen ganz. Selten kommt es zu einer geringfügigen, zentralen Nekrose. Je nach Krankheitsphase ist eine mehr oder weniger starke Hyalinisierung mit kollagener Fibrose typisch. Angrenzende Blutgefäße können entweder eine Endarteriitis, eine Mediafibrose oder gelegentlich bei größeren Gefäßen auch kleinere Granulome in der Media aufweisen.

In den Epitheloid- und Riesenzellen können 3 verschiedene Arten von Einschlußkörperchen vorkommen. Sie sind nicht auf Sarkoidose beschränkt, sondern finden sich auch bei Tuberkulose, Beryllose, M. Crohn und einigen Mykosen.

Bei den Einschlußkörperchen handelt es sich um:

1) Schaumann'sche Körperchen (Größe 100 µ im Durchmesser) mit muschelförmigen Kalkschollen.
2) Residual-Körperchen mit Lipomukoprotein-Körnchen.
3) Asteroid-Körperchen aus sternförmigen Eiweißkoazervaten (5 µ im Durchmesser).

Zellen des Epitheloidzellgranuloms

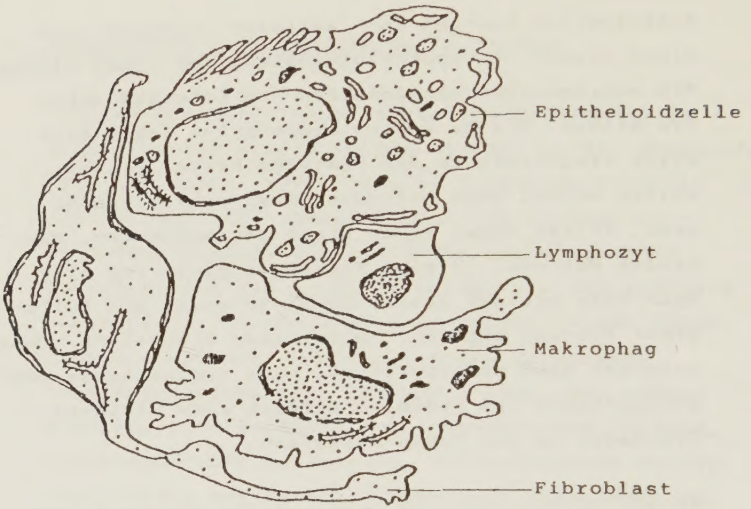


Abb. 1 Schematische Darstellung der an der granulomatösen Epitheloidzellreaktion beteiligten Zellarten.
(nach H.K.Müller-Hermelink und Mitarbeiter 1980)

Die lichtmikroskopischen und zytologischen Untersuchungen der Epitheloidzellgranulome wurden vor allem bei Tuberkulose und Sarkoidose durchgeführt. Auch enzymcytochemisch sind die sarkoiden Epitheloidzellen mehrfach untersucht worden.
(Siehe Tab.1)

Autoren	saure Phospha-tase	α-NAcE	alkal. Phospha-tase	ATP-ase	5-N'ase	Dehydro-genasen	PAS
Lennert et.al. (1961,62,63,65)	+/ ++	+/ ++	-	+	+		+
Gusek (1964,68,72)	(+)/+	+/ ++	-/+				(+)/+
Mikata et.al. (1968)	+		-				
Williams et.al. (1969)	+++	+++					
Masubuchi (1972)	+		-				
Palva et.al. (1973)	+++	++	-	++	-/++	++	

Tab.1 Cytochemische Charakteristika der Epitheloidzellen am Beispiel der Sarkoidose.
(nach H.K.Müller-Hermelink u. E.Kaiserling 1980)

α-NAce = α-Naphthyl-Acetat-Esterase. ATPase = Adenosintriphosphatase. 5-N'ase = 5-Nukleotidase.

Mit Hilfe der ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Epitheloidzellgranulomen konnten zwei verschiedene Epitheloidzellen nachgewiesen werden:

a) phagozytischer
b) plasmazellulärer Typ

Beim plasmazellulären Typ (Bönicke et.al. 1963) fand man im Zytoplasma reichlich langgestrecktes, zirkulär zum Kern orientiertes Ergastoplasma. Weitere elektronenmikroskopische Untersuchungen am Sarkoidosegranulom

ließen keine phagozytische Aktivität der Epitheloidzellen erkennen. Im frühen Stadium der Granulombildung konnten zwar Makrophagen beobachtet werden, später jedoch, nach abgeschlossener Bildung eines strukturierten Granuloms, wurden nur noch reife Epitheloidzellen ohne phagozytische Aktivität gesehen.
Morgenroth und Fasske wiesen 1974 nach, daß in den frühen Stadien der Granulombildung Epitheloidzellen vom phagozytischen Typ und später solche vom zellulären Typ vorhanden sind.
Die Zunahme des Plasmazelltyps in der Spätphase der Granulombildung war mit einer Akkumulation von feinfibrillärem Material zwischen den Zellen verbunden, die von der Peripherie des Granuloms zum Zentrum hin abnahm. Eine sektretorische Aktivität der Epitheloidzellen mit Ausschleusung fibrillärer Mukoproteine wurde deshalb angenommen. Die sekretorische Epitheloidzelle vom Plasmazelltyp ließe sich nach Meinung von Morgenroth (1974) eher mit Fibroblasten in der Peripherie des Granuloms vergleichen als mit Epitheloidzellen. Die sekretorische Epitheloidzelle wird weitgehend auch mit den elektronenmikroskopisch beobachteten Epitheloidzellen im Sarkoidosegranulom und anderen granulomatösen Entzündungen des menschlichen Lymphknotens für identisch gehalten.
Trotz intensiver Bemühungen und Untersuchungen war bisher nicht nachzuweisen, daß morphologisch verschiedene Epitheloidzellen charakteristisch für die Granulome bei verschiedenen Erregern sind. Auch krankheitsspezifische Merkmale und Besonderheiten an den Granulomen konnten nicht entdeckt werden.
Nach ultrastrukturellen Kriterien und enzymzytochemischen Parametern gehören Epitheloidzellen neben Makrophagen,

Lymphozyten und Fibroblasten zu den regelmäßigen Bestandteilen des Epitheloidzellgranuloms. (Siehe Abb.1).

2.2 Epitheloidzellen:

Sie erkennt man leicht an ihrem bei Giemsa-Färbung stark oxyphilem Cytoplasma. Die Kerne sind rund oder katzenzungenförmig und besitzen meist einen großen, zentral gelegenen Nukleolus. Das Cytoplasma ist unscharf begrenzt, grau-blau und in der Peripherie manchmal stärker basophil. In der Regel sind keine phagozyt. Einschlußkörperchen nachweisbar. Die Kinetik der Epitheloidzellgranulome besteht in einem kontinuierlichen Ersatz der Epitheloidzellen durch neue Monozyten und deren Abkömmlingen, die sich am Rande anlagern und von dort aus einwandern.

2.3 Makrophagen:

Makrophagen sind neben den Epitheloidzellen wechselnder Bestandteil der Granulome und oft lichtmikroskopisch sehr schwer oder gar nicht von Epitheloidzellen zu unterscheiden. Auch elektronenmikroskopisch lassen sich frühe Makrophagen oder Präepitheloidzellen schwierig abgrenzen. Bei den Makrophagen ist meist eine Polymorphie der granulären Cytoplasmaorganellen ausgeprägt. In wechselnder Zahl, Größe und Elektronendichte sind die lysosomalen Granula zu sehen.
Die Entwicklung reifer Makrophagen aus Monozyten ist durch eine erhebliche Zunahme der lysosomalen Encymaktivitäten gekennzeichnet. (H.K. Müller-Hermelink u. E. Kaiserling, 198o).
Nach neuen biochemischen Untersuchungen ergibt sich, daß der Gehalt an saurer unspezifischer Esterase in Alveolarmakrophagen (sie sind die am stärksten akti-

vierten Makrophagen) mindest. 1o mal höher ist als bei Blutmonozyten. Dagegen weisen Epitheloidzellen nur einen mäßig erhöhten Grad an sauren Hydrolasen auf. Die Isoenzymmuster der sauren Esterase und sauren Phosphatase zeigen bei isoelektrischer Fokussierung der lysosomalen Proteine ein cytogenetisch spezifisches Muster. Bei Anwendung dieser analytischen Technik auf Gewebsextrakte von aktiven Sarkoidoselymphknoten lassen sich neben den Banden der Monozyten und Makrophagen zusätzlich neue Bande erkennen. (Siehe auch Tab.2)

Tab.2 Schemat.Darstellg. d. aus verschied. Experiment. gewonn. Isoenzyme aus Blutmonozyten (Mo) Peritonealmakrophagen(PM) des Menschen, Epitheloidzellen(EC) aus Lymphknotenhomogenaten und Alveolarmakrophagen(AM).

(nach H.K.Müller-Hermelink u. E.Kaiserling 198o)

Charakteristische Unterschiede zwischen Makrophagen und Epitheloidzellen finden sich histochemisch besonders beim Nachweis der Naphtol-AS-Esterase. (Siehe Tab.3)

	Unspezif.Esteras. -NAcE	N-AS-Ace	saure Phospha-tase	alkal. Phospha-tase	ATP-ase	5-N'ase	PAS
Epitheloid-zellen	+	+/-	+	-	+	-	(+)
Makrophagen	+	+	+	-		-	-/+
Riesenzellen	+	++	+	-	+	-	+
Fibroblasten	(+)	-	(+)	++		-/+	-

Tab.3 Histochemische Befunde bei Epitheloidzellgranulom der Sarkoidose.
(nach H.K.Müller-Hermelink u. E.Kaiserling 1980)

α-NAcE = α-Naphtyl-Acetat-Esterase. N-AS-AcE = Naphtol-AS-Acetat-Esterase. ATPase = Adenosin-Triphosphatase. 5-N'ase = 5-Nukleotidase.

In Epitheloidzellen ist nachweislich signifikant weniger Enzymaktivität, besonders N-AS-AcE, vorhanden als bei Makrophagen in Sarkoidose- u. Tuberkulosegranulomen. Deshalb reagieren letztere beim Nachweis der N-AS-AcE stark positiv, Epitheloidzellen jedoch negativ. Dadurch wird es möglich, in einem Granulom Makrophagen von Epitheloidzellen lichtmikroskopisch abzugrenzen.

Epitheloidzellreaktion im Lymphknoten:

Es läßt sich histologisch und histochemisch nachweisen, daß die granulomatösen Epitheloidzellreaktionen im lymphatischen Gewebe zunächst die parakortikalen

thymusabhängigen Regionen befallen und daß die Follikel und Keimzentren der B-Regionen vorerst erhalten bleiben. Die Retikulumzellen der thymusabhängigen Region sind in den Epitheloidzellreaktionen regelmäßig zu finden. Die Granulombildung in der unmittelbaren Umgebung von epitheloiden Venolen führen zu einer erheblichen Beeichträchtigung der Blut- und Lymphzirkulation im befallenen Lymphknoten.

Die Epitheloidzellreaktion im Lymphknoten stellt eine immunologisch bedingte, hochspezialisierte Reaktion dar. Durch Zelldifferenzierung der Monozyten oder der früheren Makrophagen entsteht unter der Wirkung bestimmter Lymphokinine, die sich allerdings von der ebenfalls lymphokinin induzierten Makrophagenaktivierung unterscheiden, die Epitheloidzelle.
(Siehe Abb.2)

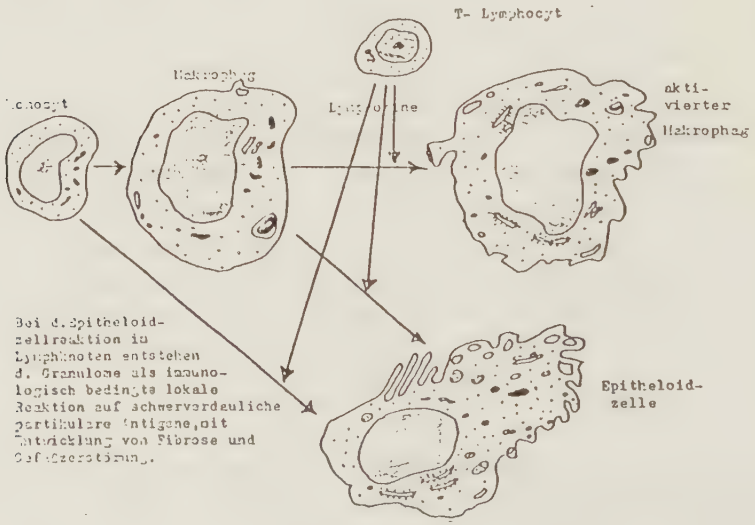


Abb.2. Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Makrophagen und Epitheloidzellen.
Zelluläre Entwicklung der aktivierten Makrophagen und Epitheloidzellen.

(nach H.K. Müller-Hermelink u. E.Kaiserling 1980)

Riesenzellen (mehrkernig):

Mehrkernige Riesenzellen sind zwar kein obligater, aber doch fast konstanter Befund. In manchen Granulomen sind Fremdstoffe nicht nachzuweisen, trotzdem enthalten sie Riesenzellen, z.B. Sarkoidose (M. Crohn). Hier wird angenommen, daß diese durch Denaturierung körpereigener Stoffe körperfremd gemacht werden, worauf der Phagozytose- und Fusionsmechanismus in Gang gesetzt wird. Die Zellen, die sich in Granulomen durch Fusion zu Syncytien vereinigen, gehören ausschließlich dem Phagozytensystem an. Es zählen hierzu Makrophagen in allen Entwicklungsstadien und epitheloide Zellen mit ihren differenten Typen. Der zeitliche Ablauf der Entstehung mehrkerniger Riesenzellen ist abhängig von der Partikelgröße. Lichtmikroskopisch dominieren in den ersten Tagen zahlenmäßig sog. Fremdkörperriesenzellen, während dann zunehmend Riesenzellen vom Langhans'schen Typ überwiegen. Die Riesenzelle besitzt zwar eine gemeinsame Zellmembran, im Inneren verfügt aber jeder Kern über sein eigenes Gebiet, d.h. die Zentriolen liegen jeweils vom Golgi-Feld umgeben neben ihrem Kern. Auch endoplasmatisches Retikulum Mitochondrien und die übrigen Strukturen sind wie in den ursprünglichen einkernigen Zellen gelagert.

Durch Fusion einkerniger Vorläuferzellen entstehen je nach Zusammenlagerung ungeordnete Syncytien. Durch kreisförmige Anordnung der Kerne und Ausrichtung des gesamten Cytoplasmainhaltes auf ein gemeinsames, ein heitlich aufgebautes Zentrum, kommt die geordnete Langhans'sche Zelle zustande.

Man findet in mehrkernigen Riesenzellen, bevorzugt in Langhans'schen, sternförmige Cytoplasmagebilde =

Asteroidbodies, die für Riesenzellen geradezu pathognomisch sind und in einkernigen Makrophagen so gut wie nie vorkommen. Sie wurden erstmals 1980 von Goldman entdeckt und lange Zeit für Fettsäurekristalle gehalten. Später sah man sie als Trümmer elastischer Fasern an oder als Relikte, die durch Verzahnung der Cytoplasmamembranen bei der Fusion entstehen.

Erst 1969 konnten diese Asteroidbodies elektronenmikroskopisch von Azar und Lunardelli untersucht werden, die an den Sternchen kollagenartige Fasern zu entdecken glaubten. Inzwischen wird die Meinung vertreten, die Asteroide entstünden aus dem mikrotubulären und filamentären Apparat der Zelle.

Ihre Lage entspricht immer der der Zentrosphäre; nach neuesten Erkenntnissen scheinen die Asteroide, einem in Hypertrophie erstarrten zellulärem Zentralapparat zu entsprechen. Gründe und Einzelschritte ihrer Entstehung sind auch heute noch nicht bekannt.

Die Schaumannkörperchen, die auch bei mehrkernigen Riesenzellen in charakteristischer Weise vorkommen, hielt man früher für inkorporierte, hyaline und verkalkte Kapillarthromben. Jones Williams glaubte 1967, sie wären eine Anhäufung von Resiualbodies. Da in auffälliger Weise gerade um Asteroidbodies herum sich sehr viele Restkörper befinden, könnte man die Schaumann'schen Körperchen für Endstadien von Asteroiden halten, die autophagisch die Zelle abbauen.

2.4 Zusammenfassung:

Riesenzellen vom Fremdkörper- und vom Langhans'schen Typ sind keineswegs verschiedene Elemente, sondern

letztere gehen aus ersteren hervor. Riesenzellen können unter bisher nicht geklärten Bedingungen Asteroid- und Schaumannkörperchen bilden. Differentialdiagnostische Schlüsse auf bestimmte Erkrankungen lassen sich aus Ordnung oder Unordnung der Riesenzellen ebensowenig ziehen wie aus dem Vorkommen ihrer Inklusionen.

3. Pathogenese und Ätiologie:

Die Ätiologie der Sarkoidose ist ebenso wie die Pathogenese bis heute weitgehend unbekannt. Es handelt sich beim M. Boeck möglicherweise um eine genetisch determinierte, wahrscheinlich immunologisch bedingte, chronisch-entzündliche oft generalisierte Erkrankung.

Bereits Boeck (1899) hatte in seiner ersten Beschreibung der Sarkoidose eine eventuelle tuberkulöse Ätiologie erwogen. Neben der humanen Form des Tuberkelbazillus wurden bovine und andere tierpathogene Formen, ebenso wie Leprabazillen, Brucellen, Spirochaeta pallida, Fungi und Nematoden als Ursachen angenommen.

Nach heutigen Erkenntnissen kommt den letzteren Erregern bei der Entstehung der Krankheit keine Bedeutung zu. Eine früher angenommene Polyätiologie wurde kurzfristig verlassen, dann 1951 von Rostberg erneut diskutiert.

Für eine tuberkulöse Ätiologie sprechen:

die Ähnlichkeit des histologischen Bildes, der vereinzelt gelungene Nachweis von Tuberkelbazillen (bei Kalkhoff u. Mohr 1949), der gelegentlich

beobachtete Übergang von Tuberkulose in Sarkoidose bzw. umgekehrt, der Nachweis tuberkulinneutralisierender Körper in der γ-Fraktion des Blutplasmas.

Dagegen sprechen:

die Altersverteilung, der Organbefall, negative Tuberkulinreaktion und die Seltenheit des Tuberkelbazillennachweises (siehe Tab.4).

Morphologisch ist dieser Prozess der banalen Tuberkulose so ähnlich, daß er von vielen Autoren als "atypische Tuberkulose" aufgefaßt wurde (Zemann 1971).

Die miliaren Epitheloidzellgranulome manifestieren sich vorwiegend an den lymphatischen und reticuloendothelialen Geweben. Phänomenologisch besteht somit eine nahe Verwandtschaft zu den Retikulopathien, weshalb Cazal (1942) den M. Boeck als eine "knötchenförmige Retikulose vom epitheloiden Typ" bezeichnete.

	Tuberkulose	M. Boeck
Histologie:	zentrale Verkäsung	fast nicht verkäsend
	palisadenförmige Aneinanderreihung von Epitheloidzellen um verkästes Zentrum.	Epitheloidzellgranulome, mit Langhans'schen Riesenzellen, die häufig d. doppellichtbrechenden Schaumann'schen Einschlußkörperchen enthalten (bes. in älteren Boeck-herden).
	Zwischen Epitheloidzellen liegen Langhans'sche Riesenzellen.	
	Aussen herum liegen transformierte Histiozyten u. Monozyten, daran schließt sich Lymphozytenwall an.	Um die reinen Epitheloidzellgranulome können einige wenige randständige Lymphozyten gefunden werden.
	keine Hyalinisierung.	Je nach Krankheitsphase ist eine mehr oder weniger starke Hyalinisierung typisch.
Altersverteilung:	extreme Altersschichten	Gipfel im 3.-5. Lebensjahrzehnt.
Organbefall:	meist isoliert	Generalisierung
Immunologie:	Tuberkulin pos. Kveim-Test neg.	Tuberkulin neg. (4o%) Kveim-Test pos. (4o-8o%)

Tab. 4 Differentialdiagnostische Merkmale von TBC und Sarkoidose.

Für eine virale Genese des M. Boeck könnte die Tatsache sprechen, daß Löfgren und Lundbäck (1951) das Epstein-Barr-Virus bei 7 Fällen von Hautsarkoiden aus den Läsionen züchten konnten.

Von einigen Autoren wie Kaplan (195o) und Girard (1977) wird eine abnorme immunologische Reaktion auf unspezifische Antigene als Ursache angesehen. Während der Sarkoidose ist die Immunlage des Körpers verändert. Durch eine Verminderung der T-Lymphozyten sowie durch eine Veränderung ihrer Reagibilität wird die Reaktion vom verzögerten Typ abgeschwächt. Dadurch soll die Tuberkulinreaktion negativ werden. Gleichzeitig besteht eine Vermehrung der B-Lymphozyten und deren Aktivität mit Steigerung der im Blut kreisenden Immunkörper.

Die Theorie, die Sarkoidose sei eine Immunerkrankung, läßt offen, ob tatsächlich zwei verschiedene Krankheiten vorliegen, oder ob nicht durch Änderung der Immunlage des Körpers der Verlauf der tuberkulösen Infektion abgewandelt wird.

Seeliger und Mitarbeiter (198o) halten die Sarkoidose für eine gemischte immunologische Reaktion vom Sofort-Typ und vom Verzögerten-Typ.

Versucht man die Sarkoidose unter Einbeziehung des Bronchusbefundes zu deuten, so bekommen die aerogen zugeführten Noxen, die sich in der Bronchialschleimhaut und in den Lungen festsetzen, antigenen Charakter, die z.T. zur Bildung von humoralen Antikörpern führen. Vor allem tritt dieser Fall bei akuten Verläufen (Löfgren-Syndrom) und Schüben chronischer Sarkoidose ein.

Später überwiegt als Ausdruck der Reaktion vom Verzögerten-Typ, die Granulombildung. Da die antigenen Substanzen in den Hiluslymphknoten kumulieren, muß hier die Granulombildung am stärksten sein (Seeliger 198o).

Die Rolle einer genetischen Prädisposition wurde an Hand der HLA-antigene bei Patienten mit Sarkoidose untersucht. Nach neueren detailierten Studien hat sich herausgestellt, daß es keine engere Beziehung zwischen HLA-antigenen A und B und Sarkoidose gibt (Benatar 1979). Es ist jedoch bewiesen, daß HLA-antigene besonders HLA B8 einen gewissen Einfluß auf den Stärkegrad der Ausprägung der Krankheit bei Erythema nodosum und Sarkoid-arthritis haben (Benatar 1979).

4. Immunologie

Die Sarkoidose wird als Reaktionskrankheit gedeutet, die dem allergisch-hyperergisch. Formenkreis zuzuordnen ist. Hierbei bringt der, auf irgendeine Weise sensibilisierte, Organismus durch eine nichtspezifische Noxe ein typisches Krankheitsbild hervor. (Bartel et.al. 1976).

Andere Autoren wie Penner (1946) und Kalkoff (1949) reihen den M. Boeck in das Spektrum der tuberkulösen Erkrankungen ein und zwar zwischen den Bereich völliger Immunität und der proliferativen, zirrhotischen Tuberkulose, d.h. in den Bereich der Hyperergie bis zur positiven Anergie.

Unter physiologischen Bedingungen reagiert der Körper beim Eintritt körperfremden Materials mit bestimmten Abwehrmechanismen:

1) humorale Abwehr durch Antikörper, Toxinneutralisation, Histamin- und Opsoninfreisetzung.

2) mit der zellulären Abwehr.

Dabei kommt es durch Aktivierung und Umwandlung spezifischer Zellen zum Abwehrversuch des Körpers. Den polynukleären Leukozyten, Monozyten und Makrophagen kommt die Phagozytose und gegebenenfalls auch die hydrolytische Spaltung zu.

Die eosinophilen Leukozyten sind für die Verdauung der Antigen-Antikörper-Komplexe zuständig.

Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen greifen ebenfalls in der humoralen Abwehr durch die Bildung von Gammaglobulinen bzw. gefäßaktiven Stoffen, wie Heparin, Histamin und Serotonin mit ein. Im Verlauf einer Abwehrreaktion tritt auch das System der Fibroblasten-Fibrozyten in Aktion.

Sie schirmen den Entzündungsherd ab und führen durch Bildung kollagener Fasern zu dessen Organisation und Narbenbildung.

Nach Untersuchungen von Girard (1977) sind diese Immunreaktionen bei der Sarkoidose durch genetisch determinierten oder erworbenen Defekt verändert. Girard (1977) konnte durch Stoffwechseluntersuchungen an Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen und der Transformation kleiner Lymphozyten zu Blastenzellen bei Sarkoidosekranken eine Aktivierungssteigerung dieser Zellen in der Zellkultur nachweisen. Sie zeigte sich insbesondere durch einen erhöhten DNS und RNS-Stoffwechsel der Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen.

Benatar (1979) berichtete von einer Erhöhung der Serum-Lysoenzyme und der Serum-angiotensin-convertingenzyme (SACE) bei 60% der Sarkoidosepatienten. Beide spiegeln die Aktivität der Monozyten und Makrophagen wider.

Es kommt auch bei anderen Erkrankungen zur Erhöhung dieser Enzyme, sodaß sie keinen eindeutigen Beweis für Sarkoidose darstellt. Erhöhte SACE-Spiegel wurden erstmals 1974 entdeckt, damals glaubte man, sie kämen nur bei Sarkoidose und M. Gaucher vor. Eine Ansicht, die man heute auch auf einige Fälle von Asbestose und Silikose ausdehnen muß.

Hohe SACE-Spiegel werden oft bei Patienten mit Stadium II der Sarkoidose gefunden. Sie fallen im Verlauf der Krankheit und nach Steroidtherapie. Möglicherweise sind Sarkoidosegranulome verantwortlich für den erhöhten zirkulierenden Angiotensin-converting-enzym-spiegel durch aktive Synthese von Angiotensin-converting-enzym, vielleicht auch noch durch andere biologisch aktive Moleküle, die klinische Bedeutung haben.

Die Serum-Lysoenzyme sind außer bei Sarkoidose auch bei TBC erhöht und korrelieren mit der klinischen Aktivität der Krankheit.

In der Studie von E. Silverstein (1977) wurde festgestellt, daß die spezifische Aktivität von Lysoenzymen in 11 sarkoiden, granulomatösen Lymphknoten signifikant erhöht war, gegenüber 5 nicht-granulomatösen Kontroll-Lymphknoten. Es bestand keine Beziehung zur Dauer und dem Verlauf der Krankheit.

In dieser Studie verblüffte die Übereinstimmung von erhöhten Serum-Lysoenzymen und Serum-angiotensin-converting-enzymen bei Sarkoidosepatienten. Von den 11 Patienten, deren Lymphknoten einen erhöhten Lysoenzymegehalt aufwiesen, hatten nur 5 auch einen vergrößerten Lysoenzymgehalt des Serums.

Silverstein (1977) schloß daraus, daß lysoenzymreiche, granulomatöse Gewebe wahrscheinlich auch bei Sarkoidosepatienten mit normalem oder erhöhtem Serumspiegel vorkommen.

Zwischen Serum-Lysoenzymen und SACE besteht eine lineare Beziehung. Beide Enzyme werden gleichermaßen durch Steroidtherapie vermindert.

Die signifikante Korrelation von Serum-Lysoenzymen und Serum-angiotensin-converting-enzymspiegel, die allerdings relativ unspezifisch ist, läßt schließen, daß die beiden Enzyme den pathologischen Prozess widerspiegeln.

Silverstein und Mitarbeiter konnten 1980 nachweisen, daß Epitheloidzellen die Quelle der SACE sind und Serum-Lysoenzyme und Collagenose bei Sarkoidose sich deshalb vermehren, weil sie wahrscheinlich durch Epitheloidzellen produziert werden.(Siehe auch Abb.3).

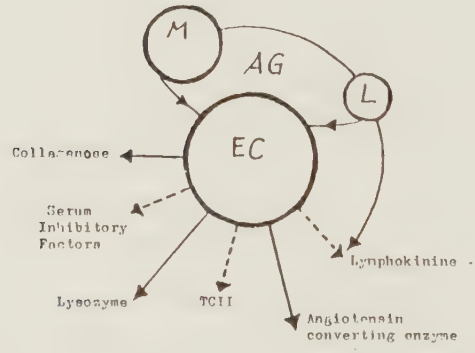


Abb.3 Beziehung zwischen Zellen und ihren sekretorischen Funktionen M- Monozyten, AG- Antigen, L- Lymphozyten, EC- Epitheloidzelle TCII-Transcobolamine.

(W. Jones Williams 1967)

Eine Reduktion der beiden Serum-Enzyme würde bedeuten, daß sich die Gesamtheit der Granulome vermindert hat. Für die Behandlung wäre das ein wichtiger Indikator. Enzymsyntheserate, Sekretion, Transport ins Serum und Exkretion können bei der Bestimmung des Serum-Lysoenzymspiegels eine große Rolle spielen. Anscheinend ist auch die Granulozyten-turn-over-rate und die renale glomeruläre Filtration entscheidend für die Enzymspiegel.

Bei den in der Studie untersuchten Sarkoidosepatienten waren Niereninsuffizienz oder anomale Granulozyten-turn-over-rate nicht festgestellt worden.

Die bei M. Gaucher erhöhten Vit. B_{12}-bindenden Proteine wurden auch bei über 6o% der Patienten mit Sarkoidose gefunden.

Es ist zu vermuten, daß diese biochemischen Veränderungen nur die Aktivität der Krankheit reflektieren und keinerlei Hinweise auf die Pathogenese bieten.

Die verstärkte Suprimierung der T-Zellen durch einen Serumfaktor verursacht wahrscheinlich die excessive B-Zell-Aktivierung. Ein erhöhter Globulin-Spiegel und Antikörper-titer ist hierfür ein Indiz.

Girard (1977) glaubte, daß die meisten der stark invasiven Granulome wie Hodgkin, Sarkoidose, lepromatöse Lepra, Tuberkulose und Histiozytose einen meßbaren Mangel an zellulärer Immunität darstellten. Die Granulome sind, seiner Meinung nach, eine Form der unvollständigen Immunabwehr, in der die Lymphozytenfunktion geschädigt ist.
(Siehe auch Tab.6).

Die Kardinalelemente der immunologischen Gesamtsituation bei Sarkoidose sind in Tab.5 aufgeführt.

Verminderung der zellulären Immunität

- Erschwerte primäre Immunantwort
- Verstärkte humorale Immunität
- Proliferation der B-Lymphozyten
- Virale Antikörper und Auto-antikörper
- Kveim-Test

Tab.5 Charakterist. immunologische Veränderungen bei Sarkoidose
(nach Girard et.al. 1977)

Die Depression der zellulären Immunität gemeinsam mit der verminderten zellulären Immunreaktion auf Antigene kommt bei 2/3 aller Sarkoidose-Patienten vor. Es scheint als wäre diese zelluläre Immuninsuffizienz proportional zur Schwere der Krankheit.
Die Meßergebnisse geben eine genauere Vorstellung über die B- und T-Lymphozytenzahlen und die veränderte Immunitätslage.

Vermehrung der Immunglobuline
Lymphopenie (T-Lymphozyten)
verminderte Antwort d. zellulären Immunität auf Antigenexposition
Monozytose
verminderte Antwort auf PHA-Stimulation der Lymphozyten
gute Reaktion auf Cortikoidtherapie
zirkulierende Ag-Ak-Komplexe
häufig rheumatoide Faktoren
häufig Auto-Antikörper

Tab.6 Immunologische Anomalien, die den meisten Granulomatosen gemeinsam sind. PHA-Phytohämagglutinin.
(nach Girard 1977)

Girard (1977) und seine Mitarbeiter bewiesen eine Verminderung der T-Lymphozyten von normal 65% auf 43% und eine Vermehrung der B-Lymphozyten von normal 21% auf 43%, jeweils auf den Absolutwert bezogen. Bei 65-85% seiner untersuchten Sarkoidose-Patienten fand Girard (1977) eine Vermehrung der Immunglobuline. Besonders erhöht war IgG, IgA und IgD. Sie stellten außerdem fest, daß die Makrophagen (Monozyten) während der Anergie einer Sarkoidose nur bedingt

fähig waren, ihren Aufgaben gerecht zu werden.

Kaplan (195o) und Girard (1977) sind sich auch darin einig, daß das Serum Sarkoidosekranker Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus enthält, deren Titer dann auch gewöhnlich erhöht anzutreffen sind ($>$ 1 : 64o). Da jedoch Antikörper gegen andere Virusinfekte (Rubeolen, Para-Influenza) in gleichem Maße bei diesen Patienten vorkommen, ist es durchaus denkbar, daß sie lediglich die veränderte zelluläre Immunitätslage widerspiegeln.

In der unten aufgeführten Übersichtstabelle sollen analoge Verhältnisse bei mehreren granulomatösen Erkrankungen aufgezeigt werden, die mit einer Immuninsuffizienz einhergehen.

Lymphopenie	zellul.Immun-insuffizienz	Ig-Vermehrg.	Auto-Ak Humoral
Hodgkin	Hodgkin	Hodgkin	Hodgkin
Sarkoidose	Sarkoidose	Sarkoidose	Sarkoidose
TBC (akut)	TBC(akut)	TBC(akut)	Collagenose
Lepra(leprom)	Lepra(leprom)	Lepra(leprom)	Histiozytose
Wegener Gr.	Histiozytose		
	Collagenose		

Tab.7 analoge Iummunverhältnisse bei granulomatösen Erkrankungen.

(nach Girard 1977)

Ramesh Cupta (1977) und Mitarbeiter versuchten mit dem RIA-assay und dem monoklonal. Rheumatoid-Factor-Assay die Immunkomplexe bei 63 Patienten quantitativ zu bestimmen.

Es handelte sich bei der Studie um 32 Frauen und 21 Männer mit einem Durchschnittsalter von 45,5 Jahren. Sie mußten folgende Kriterien erfüllen:

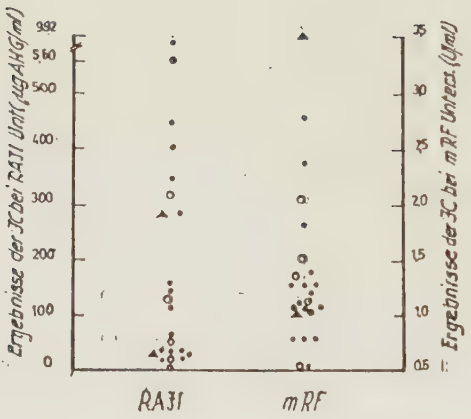
- Anwesenheit von nicht-verkäsenden Granulomen auf einer oder zwei Seiten von Bronchien, Lunge, Mediastinallymphknoten oder Haut.
- Klinische Übereinstimmung mit Sarkoidose
- neg. Tuberkulintest

Die Krankheit eines jeden wurde radiologisch nach der intrathorakalen Beteiligung in die üblichen Stadien eingeteilt.

Ergebnisse:

Signifikant erhöhte Immunkomplexkonzentrationen wurden in den Seren von 27 der 53 Patienten mit einer oder beiden Methoden gemessen. Außerdem ließ sich eine Verbindung zwischen erhöhtem Immunkomplex und Erythema nodosum herstellen. (Siehe Tab.8).

Bei 26 Patienten waren bei beiden Methoden keine Erhöhung der Immunkomplexe zu bemerken. Es konnte keine Korrelation gefunden werden zwischen den Immunkomplexen, dem Alter, dem Geschlecht oder der Krankheitsdauer. Jedoch zeigten sich einige signifikante Übereinstimmungen zwischen der Anwesenheit von Immunkomplexen und dem Stad. III der Sarkoidose.



1) Raji assay (erhitztes Humangammaglobulin AHG) in µg/ml.

2) monoclonal. rheumatoid Faktor (mRF) in U/ ml.

O Sarkoidose Stad. I

▲ Sarkoidose Stad. II

● Sarkoidose Stad. III

---- obere Grenze der Normalwerte von Immunkomplex-konzentration.

Tab.8 Verteilung der Immunkomplexkonzentrationen in Seren von Patienten mit Sarkoidose, mit zwei verschiedenen Methoden gemessen.

(nach Ramesh R.C. Cupta u. Mitarbeiter 1979)

(p= o,oo3). Bei 23 Patienten mit Stad. III der Sarkoidose hatten 17 zirkulierende Immunkomplexe, während nur 1/3 der Patienten mit Stad. I oder II solche aufwiesen.

Korrelationen zwischen den Konzentrationen der zirkulierenden Immunkomplexe und der Ig-Konzentration wurden nicht gefunden.

Als wichtigste Erkenntnis der Studie von Ramesh, Cupta u. Mitarbeiter (1979) ist festzuhalten, daß in Stad. I oder II des M. Boeck die Anwesenheit von Immunkomplexen auf Patienten beschränkt ist, die auch extra-pulmonale Beteiligung aufweisen.

Die bei Stad. III der pulmonalen Sarkoidose erhöhte Immunkomplexkonzentration könnte nach ihrer Meinung entweder eine ätiologisch differente Krankheit oder eine Gruppe von Krankheiten mit ähnlichen Röntgenthorax-bildern und nicht-verkäsenden Granulomen repräsentieren. Immunkomplexe mit unterschiedlicher Zusammensetzung und Form führen evtl. zu den verschiedenen klinischen Erscheinungsbildern eines jeden Stadiums der Sarkoidose.

Die Art des Antigens, falls es ein solches überhaupt gibt, ist noch unbekannt. Man müßte dieses Antigen isolieren, analysieren und versuchen, eine Beziehung herzustellen zwischen Immunkomplexen und anderen immunologischen Veränderungen, die bei Patienten mit Sarkoidose beobachtet wurden.

Aber die Suche nach einem ätiologischen Faktor für diese Immunanomalien hält noch heute an.

4.1 Total-Plasma-Protein und Albumin-Globulin-Fraktion

Eine sehr eindrucksvolle Veränderung stellte Longcope (1941) bei den Plasmaproteinen fest. Sie besteht in einer ungewöhnlichen Erhöhung der Globulin-Fraktion bei manchmal deutlich vermehrten Total-Plasmaproteinen. Diese Beobachtung wurde auch von Salvesen (1953) in 3 von 4 Fällen und früher von anderen Autoren wie Harrell (1939) und Bing (1937) gemacht.

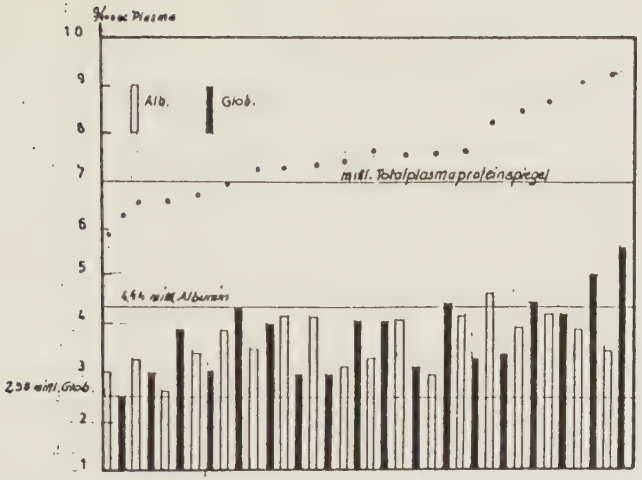
Bei 14 Patienten (siehe Tab.9) zeigte sich oft eine stark erhöhte Globulin-Fraktion bei normaler bis subnormaler Albumin-Fraktion.

Auf Grund dieser Ergebnisse, so meinte Longcope (1941) könnte man die Sarkoidose zu den Krankheiten einordnen, wie Multiples Myelom, Kala-azar und Lymphgranuloma venerum, bei denen es immer zu einer Erhöhung der Plasmaglobuline käme.

Bing (1937) schloß aus einer excessiven Globulinerhöhung auf eine starke Proliferation des retikuloendothelialen Gewebes.

4.2 Zusammenfassung

Bei einem großen Teil der Sarkoidosepatienten kommt es zu einer Depression der zellulären Immunität und einer verminderten zellulären Immunreaktion auf Antigene, dabei verhält sich die zelluläre Immuninsuffizienz proportional zur Schwere der Krankheit. Gleichzeitig kann oft eine Erhöhung der Globulinfraktion bei manchmal deutlich vermehrten Total-Plasmaproteinen festgestellt werden.



Tab.9 Total-plasmaprotein- und Albumin-Globulin-Fraktion bei 18 Fällen von Sarkoidose.

Totalplasmaprotein dargestellt durch schwarze Säulen, Albumin dargestellt durch weiße Säulen

(nach Longcope 1941)

5. Blutbildveränderungen:

Anämie wird selten beobachtet, die Leukozyten sind in den meisten Fällen normal bis leicht erniedrigt, Lymphopenie dagegen ist häufig.

Eosinophilie kommt in 4o% aller Sarkoidosefälle vor. Meist zeigt sich eine leichte Erhöhung der Eosinophilen.

Harrell (1939) und Longcope (1941) beobachteten eine Vermehrung der mononukleären Zellen, deren Sedimentationsrate während der akuten Phase der Krankheit erhöht sein kann. Sie war bei Harrell (1939) in 7 von 9 Fällen und bei Longcope (1941) in 8 von 12 Fällen anormal hoch.

6. Hypercalcämie:

Hypercalcämie und Hypercalcurie gehören zu den bekannten Komplikationen bei Sarkoidose.

Die Angaben über ihre Häufigkeit variieren zwischen 1o - 5o%.

Für die Hauptursache der Hypercalcurie wird weniger eine verminderte tubuläre Reabsorption als vielmehr eine vermehrte intestinale Calcium-Absorption gehalten.

Durch diese Hyperabsorption erhöht sich das Plasmacalcium, führt folglich zu einer Suppression des Parathormons und zu einer Verminderung der tubulären Reabsorptionsrate von Calcium.

floride Phase	--------->	Remission
Hyperabsorpt. von Ca^{++}		Normale Absorpt. für Ca^{++}
↓		↓
Nicht-PTH-bedingte Hypercalcämie	Metastat. Entkalzifizierung	Nicht-PTH-bedingte Hypercalcämie
(Hypercalcitonismus?)		(Hypercalcitonismus?)
↓		↓
verminderte tubuläre Rückresorpt. rate für Ca^{++}		verminderte tubuläre Rückresorpt. rate für Ca^{++}
↓		↓
Hypercalcurie		Hypercalcurie neg.Ca^{++}-Bilanz

Tab.1o Pathophysiologische Hypothese der Hypercalcämie bei Sarkoidose.
(nach Ig Hornum et al., 1976)

In der Arbeit von Ig Hornum kommen 3 verschiedene Arten des Calcium-Metabolismus gleichzeitig vor.

1) Trotz Sarkoidose normaler Metabolismus von Calcium.
2) Intestinale Hyperabsorption, Hypercalcämie und Hypercalcurie.

3) Hypercalcämie trotz normaler intestinaler Absorption von Calcium, vergrößerter austauschbarer Calcium-Pool, beschleunigte Wachstums- und Resorptionsrate und Hypercalcurie.

Bei dieser letzten Art des Calcium-Metabolismus handelt es sich eher um eine Mobilisierung extraossärer oder metastatischer Verkalkungen als um Resorption von Calcium aus dem Knochen.

Die Hypercalcämie bei Sarkoidose ist kaum parathormon bedingt. Wegen der selten gleichzeitig vorkommenden Sarkoidose mit Hyperparathyreoidismus sollte jedoch eine Entscheidung getroffen werden, ob eine nicht-parathormon bedingte, eine parathormon-abhängige Hypercalcämie oder beide gleichzeitig vorliegen.

Nach den Ergebnissen der Studie von Iø Hornum (1976) gibt es übereinstimmend bei Sarkoidose zwei verschiedene Calcium-Metabolismusstörungen, die zu einer Hypercalcämie führen:

Je nach Krankheitsstadium kommt es

1) Während der akuten Phase der Sarkoidose zur Hyperabsorption von Calcium, Hypercalcämie und Hypercalcurie,

2) hört während Phasen der Remission die Hyperabsorption auf

3) hält aber die Hypercalcämie oder Hypercalcurie an, möglicherweise für Monate, durch Mobilisierung reversibler, metastatischer Verkalkungsherde; sie führt somit zu einer leichten negativen Calcium-Bilanz.

7. Vorkommen der Sarkoidose

Der M. Boeck ist praktisch in allen Kulturländern bekannt. Es besteht der Eindruck, daß die Sarkoidose in den Tropen weniger vorkommt als in den gemäßigten Zonen. Sie ist bei Chinesen und afrikanischen Schwarzen bisher selten beobachtet worden, häufiger jedoch bei der nordamerikanischen Negerbevölkerung. Bei dieser verläuft sie im allgemeinen florider und erscheinungsreicher als bei den Weißen.

In den skandinavischen Ländern und der Schweiz vermitteln die besseren Kenntnisse über diese Krankheit ein scheinbar größeres Vorkommen.

Frauen sind zumindest vom Heerfordt-Syndrom häufiger betroffen als Männer.

Die Angaben über den Bestand (Prävalenz) an Sarkoidose schwanken in den einzelnen Ländern erheblich (zwischen 5 - 5o /1oo ooo Einwohner in Europa und Nordamerika) und stellen nur Mindestzahlen dar. In Deutschland wird unter dem Vorbehalt einer hohen Dunkelziffer der Bestand auf 16 /1oo ooo, die jährlichen Neuzugänge (Inzidenz) auf 5 /1oo ooo und die Mortalität auf o,o5 - o,2/1oo ooo geschätzt (H. Ludes 1977).

7.1 Altersverteilung

Bis zum 1o. Lebensjahr	2 Fälle (3 Mon. 6 Jahre)	3,o%
von 1o-1o. Jahr	7 Fälle	11,5%
von 2o-3o. Jahr	17 Fälle	28,o%
von 3o-4o. Jahr	14 Fälle	23,o%
von 4o-5o. Jahr	11 Fälle	18,5%
von 5o-6o. Jahr	7 Fälle	11,5%
von 6o-7o. Jahr	2 Fälle	3,o%
über 7o. Jahr	1 Fall	1,5%

Tab.11 Altersverteilung bei M. Boeck
(nach Hazeghi 1964)

Autoren	Sarkoidosefälle				Alter
	Neuro-S		ZNS-S.		Neuro-
	Zahl	F/M	Zahl	F/M	Sark.
1) Askanzy (1952)	5	3/2	5	3/2	2o-53
2) Boshes (1962)	4	2/2	1	1/o	32-5o
3) Camp (1962)	1	o/1	1	o/1	17
4) Colover (1948)	3	2/1	-	-/-	3o-5o
5) Daum (1965)	2	o/2	2	o/2	35-4o
6) Delaney (1974)	23	9/14	16	4/12	2o-4o
7) Dickinson (1971)	2	o/2	2	o/2	27-39
8) Douglas (1973)	6	4/2	6	4/2	16-52
9) Esselier (1951)	23	1o/13	23	1o/13	6-61
1o) Ericksen (1942)	1	o/1	1	o/1	31
11) Fine (1963)	2	o/2	-	-/-	27-5o
12) Fitzpatrick (1957)	1	o/1	1	o/1	32
13) Goodson (196o)	5	2/3	1	1/o	13-32
14) Herring (1969)	7	3/4	7	3/4	19-37
15) Höök (2954)	8	4/4	3	1/2	31-6o
16) Jefferson (1957)	7	1/6	5	1/4	25-69
17) Jordan (1958)	1	1/o	1	1/o	23
18) Kömpf (1976)	2	2/o	-	-/-	4o-44
19) Lechevalier (1976)	3	2/1	-	-/-	29-5o
2o) Matthews (1965)	6	6/o	-	-/-	25-5o
21) Meyer (1953)	1	o/1	1	o/1	51
22) Moldover (1958)	1	o/1	1	o/1	24
23) Penell (1951)	3	1/2	-	-/-	19-5o
24) Reske-Nielsen (1958)	1	o/1	1	o/1	4o
25) Francoise Robert (1962)	1	1/o	1	1/o	36
26) Ross (1976)	1	o/1	1	o/1	24
27) A. Silverstein (198o)	18	14/4	6	4/2	27-54
28) Wiederholt (1965)	4	4/o	4	4/o	12-59

Tab.12 Altersverteilung bei Sarkoidose

51% der Patienten, die an Sarkoidose erkranken, sind zwischen 2o-4o Jahre alt, wobei beide Geschlechter in nahezu gleichem Maße betroffen sind. Nur beim Heerfordt-Syndrom überwiegen die Frauen (Siehe Auswertung Tab. 12, Anlagen 1 und 2).

F = Frauen, M = Männer

7.2 Organbefall

7.2.1 Organmanifestation der Sarkoidose

Lokalisation der Sarkoidose:

Augen 5%	Nervensystem 2-5%
Tränendrüse	Parotis
Haut 25%	Tonsillen
Schleimhäute	Bronchialschleimhaut
periph. Lymphknot. 1o%	Lunge 6o%
mediast.Lymphknot. 1oo%	Herz 2o%
Leber 6o%	Milz 6o%
Verdauungstrakt	Niere
Narbensarkoidose	Knochen
Muskulatur 15%	Seltene Lokalisation:
(Erythema nodosum)	Genitaltrakt
	Schilddrüse
	Nebenschilddrüse
Ferner: Pleura	Hypophyse
Blutgefäße	Pankreas
Knochenmark	Nebennieren
Synovia	

Tab.13 Sarkoidose- eine systematische Allgemeinerkrankung (nach K. Wurm 1977)

Die oben genannten Organveränderungen müssen bei Boeck-verdacht gesucht werden. Bekannt, aber selten,ist die Ostitis multiplex cystoides (Jüngling). In besonders ausgeprägten Fällen lassen sich bereits klinisch Auftreibungen an den Fuß- und Hand-Endphalangen beobachten, die einer Spina ventosa ähnlich sein können. Röntgenologisch

sind die an den Phalangen lokalisierten zystischen Aufhellungen kennzeichnend.

An der Haut ist das Boeck'sche Sarkoid Ausdruck der Krankheit (in seltenen Fällen als subkutanes Sarkoid Darier-Roussy). Das sog. Heerfordt-Syndrom (Parotitis mit Facialisparese und Augensymptomen) als "febris uveoparotidea" bekannt, weist auf Befallensein dieser Organe hin.

Boeck'sche Knötchen sind in fast allen übrigen Organen beschrieben worden, wie aus Tabelle 13 ersichtlich ist.

In nahezu allen Fällen finden sich Granulome in den Hiluslymphknoten, bei 62% auch in der Bronchialschleimhaut (s.S.119), sodaß sie als eine evtl. mögliche Eintrittspforte des Agens zu diskutieren wäre. Milz, Leber und Lunge sind ebenfalls in etwa 60% mitbefallen.

Zeman (1971) sprach sowohl von einer metastatisch hämatogenen als auch von einer lymphogenen Ausbreitung wegen der häufigen Kombination mit Sarkoiden in Augen, Parotis, Nasen-Rachenraum und Tonsillen.

Ullerich (1946) glaubte, daß der fast immer doppelseitige Befall der Uvealtrakte durch hämatogene Aussaat allein nicht erklärbar sei, sondern daß vielmehr trophisch-nervöse Einflüsse eine Rolle spielen müßten.

Für Askanzy (1952) scheint dagegen der gleichzeitige Befall von Auge und Hypothalamus, wie er häufig vorkommt, unmittelbar über die Orbita als gegeben.

7.2.2 Muskulatur

Silverstein und Siltzbach (1966) unterteilten die Skelettmuskelbeteiligung in

a) asymptomatisch
b) symptomatisch: 1) nodulär
2) myopathisch

akut chronisch

Der asymptomatische Typ macht 5o-8o% aller Fälle aus (Silverstein 1969) und läßt sich lediglich durch Muskelbiopsien diagnostizieren. Sie sollten relativ breitflächig durchgeführt werden, da die Granulome spärlich vorhanden und deshalb schwer zu finden sind.

Bei der symptomatischen Form der myopathischen Sarkoidose, die 19o8 erstmals von Licharew beschrieben wurde, sind Granulome höchst selten nachzuweisen. Bevorzugt werden Frauen befallen.

Häufiger als die akute tritt die chronische Form auf, die schon so manches diagnostisches Rätsel aufgegeben hat. Sie beginnt langsam über Monate oder Jahre hinweg. Das Durchschnittsalter der Betroffenen liegt bei 5o Jahren. Sie befällt meist Frauen, die sich in der Menopause befinden. Die Muskelenzyme sind für gewöhnlich erhöht. Im EMG lassen sich myopatische Wellen und Potentiale nachweisen. Bei Autopsien konnten schon des öfteren Granulome im Myocard festgestellt werden. So entstand der Verdacht einer unmittelbaren Beziehung zwischen myopatischer und myocardialer Sarkoidose. Die Pathogenese ist auch hier unklar. Die Granulome bewirken eine

Zerstörung von angrenzenden Muskelfibrillen und ersetzen das Muskelgewebe durch fibröses Fettgewebe.

Der Muskelbefall äußert sich klinisch als meist bilaterale und symmetrische, in der Regel proximal betonte Muskelschwäche und Atrophie. Gelegentlich sind die betroffenen Muskeln dolent. Die Sehnenreflexe können abgeschwächt sein oder fehlen. Die Sensibilität bleibt intakt. Der Verlauf ist entweder sehr langsam progredient oder zeigt schubartige Verschlechterung, abwechselnd mit vollständigen Remissionen. Das Elektromyogramm weist auf eine Myopathie hin.

Die Skelettmuskelbeteiligung bei Sarkoidose äußert sich in einer symptomatisch akuten und chronischen und in einer asymptomatischen Form.

Die Pathogenese ist noch unbekannt. Genaue Angaben über die Häufigkeit fehlen.

8. ZNS-Sarkoidose

Essellier und seine Mitarbeiter (1951) teilten die Miterkrankung des ZNS bei M. Boeck ein in eine meningitische, eine meningoencephalitische bzw. meningoencephalomyelitische und eine encephalitische Form.

Die Symptome reichten von einer Meningitis, einer Encephalitis, einer Meningoencephalitis bzw. Meningoencephalomyelitis mit allen Spielarten hin bis zurisolierten Hirn- und Spinalnervenerkrankung.

Auch tumorähnliche Verläufe und Mitbeteiligung der Hypophyse wurden beobachtet. Rein meningitische Formen betrafen nur die Dura. Sie kam im Patientengut von Essellier (1951) ebenso selten vor wie die rein encephalitischen Formen. Auch andere Autoren wie Banerjee (1972), Delaney (1977) und Urich (1969) beschrieben die Meningoencephalitis bzw. Meningoencephalomyelitis chronica als die zweifellos häufigste Erscheinungsform des M. Boeck im ZNS.

In allen autoptisch verifizierten Fällen waren dabei die Veränderungen im ZNS ausgedehnter als auf Grund der klinischen Erscheinungen angenommen worden war.

8.1 Klinische Symptome

- Schwächegefühl, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel
- Singultus, subfebrile Temperaturen, Fieber
- Nasenbluten, Lungenbluten
- Leibschmerzen, katarrhalische Erscheinungen
- psychische Veränderungen, Verwirrtheitszustände
- näselnde Sprache, Würgen, Erbrechen
- Nystagmus, vorübergehende Pupillenstarre
- Schubweises Doppelsehen, Facialisparese, Taubheit
- Blasenfunktionsstörungen
- Polydipsie, Polyurie
- Reflexdifferenzen d. MER, Ataxie, Gangstörungen
- spastische Paresen, pos. Pyramidenbahnzeichen
- Parästhesien, Wadenschmerzen
- Hautveränderungen (Lupus pernio)

Tab.16 Klinische Symptome bei Sarkoidose des ZNS (nach Hishmeh et.al. 1976)

Hirnnerven	Häufigkeit	Sarkoidose-merkmale	Manifestat. häufigkeit	Symptome	Reaktion auf Steroide
I	+	+ + +	+	Anosmie etc.	günstig
II	++++	+ + +	+ +	Papill.ödem Opicusatroph. Pupill.abnormalitäten	günstig
III,IV,VI	+	+ + +	+	Ptosis, Pares d.Augmuskeln	aussichtsreich
V	+	+ +	+	unilat.Hyperästhesie im Trig.Bereich	aussichtsreich
VII	++++	+ + +	+ + +	Fazialisparese,Geschm. störung	unvorhersebar
VIII	++	+ + +	+	Taubheit, pathol.Rinne u.Weber-Test etc.	aussichtsreich
IX,X	+++	+ + +	+	Schluck-sprachstörung	günstig
XI	+	+ + +	+	Parese d. Sternocleidomastoid. + Trapezius	günstig
XII	+	+ + +	+	Deviat.u. Atrophie d. Zunge	günstig

Tab.17 Klinische Symptome bei Hirnnervenbeteiligung bei Sarkoidose.
(nach Delaney 1977)

Klinisch waren alle Fälle von Sarkoidose des ZNS charakterisiert durch einen wellenförmigen progredienten Verlauf mit meist letalem Ausgang, durch

ebenso bunte wie variable neurologische Symptome. In den Anfangsstadien bestimmten die meningitischen Erscheinungen und die Zeichen von Hirndrucksteigerung, in den späteren Stadien die cerebromedullären Manifestationen das klinische Bild.

Essellier und Mitarbeiter (1951) waren der Meinung, daß besonders der wellenförmige progrediente Verlauf, die extreme Variabilität der neurologischen Symptome und ihre Kombinationsart untereinander für die Meningoencephalitis bei M. Boeck charakteristisch wären. Diese Merkmale sollen auch bei Fehlen anderer für die Sarkoidose typischer Symptome eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose ermöglichen. Bei unklaren, entzündlichen, zerebralen Erkrankungen und besonders bei anamnestischen Hinweisen auf eine durchgemachte Sarkoidose, ist daher die Boeck'sche Meningoencephalitis immer in die differentialdiagnostischen bzw. therapeutischen Erwägungen einzubeziehen.

8.2 Häufigkeit der ZNS-Beteiligung bei Sarkoidose:

Banerjee et al.	(1972)	1- 5% ZNS-Beteiligung
James et al.	(1967)	7%
Boshes	(1962)	1- 5%
Camp et al.	(1962)	3%
Delaney et al.	(1977)	5%
Dickinson et al.	(1971)	1- 5%
Goodson et al.	(196o)	5%
Jordan et al.	(1958)	1- 2%
Lechevalier et al.	(1976)	2- 7%
Matthews	(1965)	16%
Schonell et al.	(1968)	5%
Urich et al.	(1969)	1o-12%
Wigbert et al.	(1965)	2- 7%
Reymond et al.	(1961)	27%
Mittel		7,1%
Mittel (ohne Reymond)		5,5%

Tab.14 Übersicht über die ZNS-Beteiligung der Sarkoidose

Die ersten Beschreibungen von Sarkoidose mit ZNS-Beteiligung stammen von Winkler (19o5), Mazza (19o8), Heerfordt (19o9) und Urban (191o).

Seither beobachteten auch andere Autoren eine ZNS-Beteiligung mehr oder weniger häufig. (Siehe Tab.14).

Nach Reymond und Mitarbeiter (1961) liegt eine Hirnbeteiligung von 27% vor, nach anderen Autoren (s.Tab.14)

nur eine von 2-5%. Unter 45o Fällen von Sarkoidose eruierte Siltzbach (197o) eine Gehirnbeteiligung von nur 4 (= weniger als 1%).

Neurosarkoidose befällt häufiger junge Patienten, bei denen die Krankheit kurz und vehement ausbricht; sie kommt bei Erythema nodosum öfter vor als bei chronischen Hautläsionen. In Verbindung mit hilärer Adenopathie trifft man sie eher an als bei alten diffusen pulmonalen Infiltrationen.

8.3 Tumorartiger Befall

Makroskopisch sind tumorförmige Prozesse am leichtesten zu erkennen. Es handelt sich dabei um gut begrenzte, feste gelbliche Herde. Die anliegenden Meningen sind meist sulzig verbreitert.

Die singulären Knötchen fließen zusammen, es kommt zum Wuchern bindegewebiger Elemente. Solche einzelne, verdrängend wirkende Granulome kommen äußerst selten im Großhirn oder Kleinhirn vor. Diagnostisch werden sie meist erst operativ entdeckt, obwohl viele der Patienten häufig noch andere, typische diagnostische Merkmale der Sarkoidose aufweisen, wie Liquorveränderungen, atypisches Blutbild oder Sarkoidosebefall anderer Organe. Das klinische Bild ist sehr variabel und abhängig u.a. von Ort, Größe und Ausdehnung der Granulome.

Veränderungen in den Hemisphären können zu generalisierten Jackson-Anfällen führen (5-18%), auch Grand-Mal-Anfälle sind häufig anzutreffen.

Oft finden sich parkinsonähnliche Zustände,

Hemiballismus, oder bei zerebellarer Beteiligung, Nystagmus und Ataxie. Auch visuelle Ausfälle bei Frontalhirnbeteiligung sind nicht selten. Oft werden auch Symptome von Neoplasien, degenerative Erkrankungen oder Multiple Sklerose nachgeahmt.

Ebenso sind psychische Veränderungen wie Apathie, Urteilsschwäche oder Affektinkontinenz oder Verwirrung anzutreffen.

8.4 Diffuser Befall

Bei granulomatöser Meningitis und Meningoencephalitis wird wie bei Tuberkulose die Hirnbasis bevorzugt. Auch können die Hirnhäute des öfteren von perlschnurartigen Knötchen übersät sein, die sich dreidimensional in Subarachnoidal septen ausbreiten.

Im Ventrikelsystem kommt es wie bei der Tbc-Meningoencephalitis zu einer Ependymitis und zu festhaftenden, gelblichen Membranen, die zu einem Hyrocephalus int. führen können (Fresen 1958). Angiitische Veränderungen verursachen möglicherweise multiple Infarkte, die bei den meningoencephalitischen und encephalitischen Formen weniger vorkommen, da i.d. Regel nur kleinere Äste der pialen Arterien befallen werden.

Die Boeck'schen Granulome des Gehirns sind mikroskopisch identisch mit denen anderer Organe. Sie zeigen im Gegensatz zur TBC eine starke Abhängigkeit zu Gefäßen. Das ZNS scheint deshalb auf rein hämatogenem Weg mitbeteiligt zu werden, da im Gehirn fast ausschließlich die perivaskulären und Virchow-Robin'schen Räume infiltriert sind.

Gebiete, die besonders stark vaskuliert werden, wie Hypothalamus, chiasma opticum oder plexus chorioideus sind daher vorwiegend prädisponiert für Sarkoidose-befall.

Es ist fast nicht möglich, zu beweisen, daß alle intracerebralen Granulome nur aus den Blutgefäßwänden entstehen. Die enge Beziehung zwischen den Granulomen und den kleinen Arterien bzw. Venen ist jedoch zu offensichtlich, als daß sie rein zufällig wäre.

Der histologische Aufbau der Granulome im ZNS zeigt eine gewisse Abhängigkeit von der nahen örtlichen Beziehung zum angrenzenden Blutgefäß.

Das Retikulingerüst, das normalerweise im Hirn nicht vorkommt, stammt von den Kapillarwänden ab.

Was die zellulären Elemente angeht, so kommen die Lymphozyten mit Sicherheit aus dem Blutstrom. Auch die Epitheloidzellen könnten vom Blut aus in die zerebralen Granulome gelangen. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß die Epitheloidzellen, da sie aus dem retikulo-endothelialen System stammen, von den Mikrogliazellen gebildet werden.

Eine unmittelbare Beziehung zwischen den beiden Zell-arten war bis jetzt nicht nachweisbar.

Die Neurone sind relativ lange resistent gegenüber den granulomatösen Prozessen, es kommt selten zu systematischer Myelinzerstörung. Bei Markscheiden-färbung entsprechen die darstellbaren Entmarkungen den Ausdehnungen der Knötchen.

Die Granulome führen am Hirngewebe unter Umständen zu einem kollateral. Ödem, das für die Entmarkung

mitverantwortlich sein dürfte und zur perifokalen Gliareaktion, worunter besonders die gemästeten Gliazellen auffallen. Regelmäßig wird auch die Hortega-Glia aktiviert. Es ist leicht einzusehen, daß bei entsprechender Lokalisation der Epitheloidzellgranulome sekundäre Faser- und Strangdegeneration auftritt. Erickson (1942) hat sie am Rückenmark beschrieben, aber auch am Tractus supraoptico hypophyseus wurden sie beobachtet.

In der Tab.15 sind die mikroskopischen und makroskopischen Veränderungen am Gehirn bei einigen wenigen Fällen aus der Literatur aufgezählt.

Wie bereits gesagt, ist eine reine meningitische Beteiligung relativ selten, ebenso wie die rein encephalitische Form. Meistens handelt es sich um Meningoencephalitiden bzw. Meningoencephalomeylitiden. Die Infiltrationen können so diskret sein, daß sie makroskopisch kaum auffallen, sie erscheinen jedoch meist als graue infiltierende Masse, die nicht selten als Tumor angesehen wird. Übrigens ist das direkte Übergreifen vom Subarachnoidalraum auf das Gehirn, im Gegensatz zu TBC, ungewöhnlich. Am häufigsten findet man bei Sektionen die Leptomeningen und das Hirngewebe mit granulomatösen Knötchen befallen, wobei die basalen Meningen für gewöhnlich stärker betroffen sind als die auf der Convexität; auch beinhalten die tiefen Sulci mehr granulomatöses Gewebe als über die Gyri. Unterschiedlich stark kommt es auch zu einer Fibrose der weichen Hirnhäute und damit zu einer unspezifischen lymphozytischen Infiltration.

Die epitheloiden Granulome gelangen bevorzugt entlang

der perforierenden Gefäße in die Tiefe der Hirnsubstanz. Die Lokalisation dagegen ist von Patient zu Patient verschieden, bei nahezu jedem Patienten aber ist der Hypothalamus, die Pons und der Hirnstamm mehr oder weniger beteiligt.

Tab.15 Mikroskopische und makroskopische Hirnbefunde bei ZNS-Befall bei M. Boeck.

Autor	Alter	Krh. dauer	Makroskop.	Mikroskop.Hirnbefund
Askanazy (1952)	52 J.	6 J	norm.Hirn,petech.i.Hypoth. Mittelhirn, 4.Ventrikel Meningen basal verdickt.	Nervenzell.d.Frontalkortex u. Hypothal.degenerat.verändert, auf Boden d.3.Ventr.diffus granulomatös.Gewebe,im veränd. Gewebe starke Kapill.prolif.u. argyrophil.Retikulinfasernetz bes.i.Gebiet.mit geringer Lymphozytenprolif.die Virchow-Robin-sch Räume voll mit Epitheloidzellen. In d.Granulomen zahlreiche hypertrophierte Astrozyten.
Camp (1962)	17 J.	2 J	D.weichen Hinrhäute üb. gesamt.Gehirn,Kleinhirn, Großhirn,Hirnstamm, verdickt u.opaque ähnl.verändert.zahlr.weiß.Knötch. entlang d.pial.Gefäße,Mitbeteilg.d.Hirnnerv.,Rück. mark.u.Cauda equina.diff. Hirnöden m.Schnürringen.	zahlr.epitheloidzell.Granulome, getrennt vom umgeb.Nervengewebe durch Collagenfasern u.Retikulinfasernetz.Nur geringe Astrozytenreaktion um die Knötchen.Häufig Nachbarschaft zu Gefäßen.Granuloma meist in Adventitia, aber auch in Media u. Intima.
Essellier (1951)	24 J.	1,5J	Leptomeninx zart,Hydrozeph int.Granulierung d.Sept. pelucidum.Hint.Hälfte d. 3.Ventr.durch Gewebsmassen verlegt,Hypophyse vergröß. Hirnsubstanz o.B.	Granulationsgewebe i.Hirnkammern u.Aqueductus Sylvii.Umscheidung d.Chiasma opticum durch Granulationsgewebe.Übergreifen entlang Piascheiden auf Hirnstamm.Granulome i.Hypophyse,Rückenmark mitbeteil.(Dura Leptomeninx,Nervensubstanz)
Erickson (1942)	31 J.	1 J	Meningenverdickung u.Verwachsung an Hirnbasis u. üb.d.Cerebrum,Ventrikelwände granuliert.	chron.granulomatöse Leptomeningitis,granulomatöse Ependymitis u.Chorioiditis.Perivaskuläre epitheloidzellige Infiltrate in Pons,Cerebrum,Medulla,Hirnstamm.
Erickson (1942)	35 J.	3 J	Dura stark gespannt,weiche Hirnhäute an Basis verdickt u.getrübt,akut.Schwellung u.Hyperämie d.Gehirns. Hämorrhag.Erweichungsherde in d.li.Kleinhirnrinde u. re.Großhirnmark.Rückenmarkshäute diffus verdickt u.getrübt	Weiche Hirnhäute bes.üb.Kleinhirn dicht v.Granulomen durchsetzt, granulomatös.Veränderg.im Hirn entlang d.Gefäßscheiden, z.T. auf Gefäßwände übergreifend. gleiche Veränderungen diffus im Rückenmark u.dess.Pia. Auf-u. absteig.Degeneration d.langen Bahnen.
Zahn u. Weber (1947)	43 J.	13 J	Kl.Subduralhämatom,Leptomeninxverdick.an Hirnbasis bes.i.Chiasma. Hydroceph. int.kl.Blutungen i.li. Hinterhorn.re.Thalamus,li. Brückenhälfte.	chronische granulomatöse Leptomeningitis,granulomatöse Ependymitis, Lymphangiitis cerebri.

8.5 Vaskulärer Befall

Wenig Klarheit besteht über jene Fälle, bei denen der M. Boeck auf die menginealen Gefäße beschränkt bleibt und zu mehr oder weniger ausgedehnten Kreislaufstörungen führt.

Die Befunde werden als Periarteriitis, Panarteriitis oder granulomatöse Angiitis bezeichnet. Es finden sich hierbei pervaskuläre Knötchen und Infiltrationen der Adventitia und Media. Im Virchow-Robin'schen Raum können sich über weite Strecken Rundzellinfiltrate ausdehnen. An der Foudroyanz des klinischen Verlaufes hat man versucht, die allergische Natur der Sarkoidose zu beweisen. Tatsächlich sind die Ähnlichkeiten mit anderen Arteriitiden wie Arteriitis temporalis, Periarteriitis nodosa, in einzelnen Fällen recht ausgeprägt (Meyer et al. 1953).

Augenscheinlich weist die Sarkoidose eine enge Beziehung zum Arthus Phänomen auf. Ob und warum diese Reaktion nur auf ein Organ beschränkt sein soll, wäre noch zu klären. Die Läsionen befinden sich in der Adventitia oder im perivaskulären Raum. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt. Vielleicht deswegen, weil diese Gewebe zusammen mit den Meningen reichlich Kollagen enthalten (Kaplan und Mitarbeiter 195o). Transient ischämische Attacken (TIA) kommen selten vor, häufig wird dagegen eine Infiltration der Meningen und der zerebralen Gefäße im Autopsiebefund festgestellt.

Die Ursachen dieser Diskrepanz zwischen klinischen Symptomen und Pathologie sind unbekannt. James und Sharma(1967) waren der Auffassung, daß diese TIA

das einzige Symptom einer akuten Sarkoidose wären. Angiologisch konnte nur bei einem Patienten mit neurologischer Sarkoidose, der nicht unter ischämischen Attacken litt, eine intracranielle Arteriitis demonstriert werden.

Mit Ausnahme von Adam Stoke'schen Anfällen wies man nur in einem Fall von TIA eine kardiale Mitbeteiligung nach. (Fleming 1974).

Bevorzugt befallen werden kleine Arterien, selten die großen zerebralen Gefäße. Es kommt dabei zu einer Ansammlung und Durchsetzung der Gefäßwände mit Epitheloidzellen, die bis ins Lumen vorwachsen können und so eine Stenose oder gar komplette Obliteration verursachen. Die Wirkung dieser vaskulären Verschlüsse ist unterschiedlich und vom Grad und der Lokalisation abhängig. Sie kann von leichten Ischämien bis hin zu kleinen Infarkten im Kortex, Hirnstamm, Basalganglien oder Rückenmark führen. Venen sind ebenso wie Arterien bei cerebraler Sarkoidose mitbeteiligt. Eine granulomatöse Phlebitis wird am häufigsten in den Venen besonders neben den 3. Ventrikeln angetroffen, auch leptomeningeale Venen zeigen manchmal ähnliche Läsionen. Unspezifische, entzündliche Infiltrationen der perivaskulären Räume, hauptsächlich mit Lymphozyten, werden öfters beobachtet.

In einem bemerkenswerten Fall berichteten Goulon und Harmsen (1967) über einen Patienten mit neurologischen Symptomen bei generalisierter Sarkoidose, bei dem die ZNS-Läsionen völlig aus unspezifischen, entzündlichen Veränderungen oder Granulomen bestanden.

8.6 Hypophysen- und Hypothalamusbeteiligung

Das hypothalamische-hypophysäre System und als Folge ein Diabetes insipidus ist in 2o - 25% der Fälle mit zentralnervöser Sarkoidose beteiligt. Sie geht meist mit Uveoparotitis, teils ohne Parotitis, aber mit typischen Boeck'schen Haut-Knochen-Lymphknoten- oder Lungenveränderungen einher.

8.7 Lokalisation

Die Granulome können im gesamten Gehirn lokalisiert sein.

Hazeghi fand 1964 eine Bevorzugung der basalen, zerebralen Meningen	6o%
des 3. Ventrikels, der Großhirnhemisphären, der grauen häufiger als der weißen Substanz	42%
ferner des Infundibulums und Hypophysenstiels sowie des chiasma optici	31%
der fasciculi optici und bulbi olfactorii	29%
sowie des Rückenmarkes und seiner Häute	15%

Die Stammganglien werden meist verschont.

Nach Beobachtungen (Colover 1948, Matthews 1965 und Silvenstein 1965) werden Hirn- und periphere Nerven, häufig flüchtig und reversibel, vorwiegend im Frühstadium betroffen. Im späten chronischen Stadium erkranken bevorzugt das Gehirn, das Rückenmark oder

die Hirnhäute entweder progressiv diffus oder als Tumor wirkendes Solitärgeschwulst.

8.7.1 Hirnnerven

Der Befall aller Hirnnerven ist möglich, N. opticus und N. facialis sind am häufigsten beteiligt. Der krankhafte Prozess kann die Nerven sowohl intra- als auch extrakraniell schädigen.

Sehr häufig wurden Papillenödem, Opticusatrophie und Granulome am Fundus beobachtet (Jeffersen, 1957). Neuritis und Papillitis sind meist kombiniert mit einer Beteiligung der Uvea, Chorioidea des Ziliarkörpers und der Iris. Bei der Sarkoidose überwiegen Retinitis und Iritis, im Gegensatz zur Tuberkulose, bei der die Chorioiditis vorherrscht.

Die Facialisparese bei M. Boeck wurde von James (1967) als das häufigste neurologische Symptom der Sarkoidose bezeichnet. Einseitige oder beidseitige periphere Facialisparese ist oft das erste Symptom und kommt bei 5o% aller Fälle von Sarkoidose vor (Camp, 1962).

Die Pathogenese ist umstritten. Zuerst dachte man, die Parotis verursache eine Kompression des Nervens. Dann stellte man fest, daß Facialisparesen Tage bis Monate nach einer Parotitis, völlig unabhängig von ihr auftreten oder ihr vorausgehen können.

Für einige Zeit wurde angenommen, daß durch die Verdickung der Meningen der N. facialis an der Hirnbasis komprimiert werden könnte. Da aber angrenzende Nerven viel seltener mitaffiziert sind, erscheint diese Möglichkeit unwahrscheinlich.

Klinik:	
andere Hirnnervenbeteiligun	4 Fälle
Papillenödem	3 Fälle
Hautläsionen	8 Fälle
Parotitis	4 Fälle
Facialisparese bei 25 Fällen	
Davon rechts	9 Fälle
links	9 Fälle
beids.	7 Fälle

Tab.18 Hirnnervenbeteiligung bei Sarkoidose
(nach James et al. 1967)

Die Beteiligung des 8. Hirnnerven ist am 4.häufigsten. Bis 1977 wurden insgesamt 31 Fälle von Taubheit bei M. Boeck bekannt. Taubheit und Drehschwindel kommen dabei abwechselnd vor, auch Spontanremissionen sind möglich.

Manifestation	Patienten
Hirnnerven	18
Corticospinaltrakt	7
Kleinhirnbeteiligung	6
Anfälle	5
Diabetes insipidus	4
periphere Neuropathie	4
Hypophysenvorderlappen-insuffizienz	3
Myopathie	2
Aphasie	1
Verwirrung	1
Rückenmarkskompression	1

Tab.19 Neurologische Manifestationen bei 28 Patienten mit Sarkoidose
(nach Wigbert u. Mitarbeiter 1965)

Hirnnervenbeteiligung	Patienten eins.	beids.
Olfactorius	1	2
Opticus	4	2
Oculomotorius	1	o
Trigeminus	2	o
Facialis	8	3
Acusticus	o	8
Vestibularis	o	2
Vagus	1	2
Accessorius	2	o
Hypoglossus	1	2

Tab.2o Hirnnervenbeteiligung bei 26 Patienten mit Sarkoidose.
(nach Wigbert u. Mitarbeiter 1965)

Die Pathogenese bleibt auch hier aus Mangel an Autopsiematerial unbefriedigend. Am 3.häufigsten kommt es zu einer Beteiligung des N. glossopharyngeus und des N. vagus mit Gaumensegelparese, Stimmbandlähmung, Schluckbeschwerden und Heiserkeit bei Ausfall des N. recurrens einseitig.

Colover (1948) fand folgende Reihenfolge der Hirnnervenbeteiligung heraus:

N. facialis, N. opticus, N. glossopharyngeus, N. vagus, N. acusticus, N. oculomotorius, N. abducens, N. accessorius, N. trochlearis.

Auch multiple Paresen von Hirnnerven neigen zu Spontanremissionen. Im allgemeinen kann für eine Erkrankung der Hirnnerven eine gute Prognose gestellt werden, im Gegensatz zum Befall des tractus corticospinalis oder der Hypophyse.

8.7.2 Rückenmark

Rückenmarksbeteiligung ist selten. Bis 1977 waren etwa 2o Fälle bekannt (Silverstein 1965, James und Sharma 1967, Wood 1959, Delaney 1977) und nur 6 histologisch dokumentiert; davon hatten lediglich 2 Patienten Symptome des Rückenmarkes.

Es kann die weiße und die graue Substanz betroffen sein. Häufig kommt es zur Demyelinisierung der Seitenstränge und des Hinterstranges.

Im Myelogramm sind Zeichen eines partiellen Blockes einer Arachnoiditis erkennbar (Jefferson 1957). Obwohl das Rückenmark in den seltensten Fällen autoptisch

untersucht wurde, war aus den verfügbaren Ergebnissen doch zu erkennen, daß es zu einer Verdickung der Meningen gekommen war, das Rückenmark sich im normalen oder atrophischen Zustand befand und sich intramedullär ein tumorartiges Gebilde entwickelt hatte.

1972 beschrieben Banerjee und Hunt einen Fall, bei dem ursprünglich ein intramedulläres malignes Ependymom vermutet worden war, bis man histologisch eine granulomatöse Entzündung diagnostizierte.

Wegen der Ähnlichkeit des klinischen Verlaufes und des myelographischen Befundes ist die Unterscheidung zwischen Sarkoidose und Rückenmarkstumor sehr schwierig und eigentlich nur durch Biopsie zu entscheiden.

8.7.3 Periphere Nerven

Alle Arten von Neuropathien können bei Sarkoidose auftreten, sowohl Mononeuritiden als auch Polyneuritiden vom symmetrischen und sensomotorischen Typ, selten als Mononeuritis multiplex oder als Schwerpunktspolyneuritis (Neundörfer 1973).

Insgesamt kommt es bei etwa 15% der Sarkoidosefälle zur Mitbeteiligung peripherer Nerven (siehe Tab.21). Histologisch bestanden die knötchenartigen Veränderungen aus endotheloiden Zellen, Lymphozyten, mononukleären Plasmazellen und Riesenzellen zwischen den Nervenfasern, von denen viele abgerissen waren. Lediglich in der Peripherie der einzelnen Nerven schienen die Fasern weitgehend intakt zu sein. Mazza 19o8).

Autor	Sensibilit. Änderung	Motorisch. Änderung	Reflexe
Boeck (1899)	Parästesien i.li.Ulnar-bereich		
Heerfordt (19o9)	Hyper-u.An.-ästhesien i. Ulnarbereich 2.u.3.Finger Hypalgesie u. Hypästhesie li.Abdomen.	re.Facialispa-rese, nasale Sprache, Dys-phagie.	Sehnenreflexe↓ li. Bauchhaut-reflexe↓
Colover (1948)	Hypalgesie unter re. Ellenbogen u. Kniegelenk	Schwäche in den Beinen	re.Patellarsehn. reflex = O re.Tricepssehn. reflex = O
Colover (1948)	kalte Bezirke an Beinen, Rumpf u. Mastoidregion	Deltoideus-u.Triceps-gegend atro-phisch	Tricepssehnen-reflex u.Patel-larsehnenreflex verlangsamt.
Mazza (19o8)	Verlust von Schmerzempfin-dung, Temp. empfindl.ver-mindert	Schwäche von Unterarm- u. Handmuskeln	Brachioradialis-reflex vermindert
Kömpf (1976)	Taubheit von Gesicht und Nacken	bilat.Facialis-schwäche	Cornealreflexe Patellarsehnen-u.Tricepssehnen-reflexe = O

Tab.21 Polyneuritis bei Sarkoidose
(nach Colover 1948)

Bei einigen Autoren wie Silverstein (1969) und Kömpf (1976) konnte neben einer Denervierung im EMG auch eine verlängerte Nervenleitgeschwindigkeit bei Sarkoidosekranken nachgewiesen werden.

Die Ursache kann toxischen Ursprunges sein (James et al. 1967), oder auf mechanische Zerstörung der Nerven durch Granulome beruhen.

Auch segmental angeordnete Demyelinisierung der Nervenfasern ist von Dyken (1962) beobachtet worden. Dickinson (1971) fand elektronenmikroskopisch ebenfalls eine segmentale Demyelinisierung vom Typ Stransky-Gombault und nahm an, daß sie allergischer Natur sei, nicht zuletzt verursacht durch einen Befall der kleinen Gefäße.

Diese Interpretation entspräche mehr den klinischen Symptomen, denn die Lähmungen und die Parästhesien treten akut auf und verschwinden nach einem meist wellenförmigen Verlauf, oft ohne irgendwelche Folgen zu hinterlassen.

	Mononeuritis multiplex			
Sarkoidose	Hirnnerven	Spinalnerven	Polyneurit.	Total
mit Heerfordt	31	0	48	79
mit Iritis	8	0	1	9
Systemisch (ohne Heerf.)	3	4	3	1o

Tab.22 Beteiligung der peripheren Nerven bei Sarkoidose (nach Dickinson 1971)

Bei rund 15% der Patienten kommt es auf Grund toxischer Veränderungen oder mechanischer Zerstörung der Nerven durch Granulome zu Polyneuropathien bei M. Boeck. Hierbei ist die Prognose wesentlich günstiger als bei Befall des ZNS durch Sarkoidose.

8.8 Liquorveränderungen

Im Rahmen der ZNS-Mitbeteiligung bei Sarkoidose findet man mit wenigen Ausnahmen einen veränderten Liquor vor.

Heerfordt stellte schon 1909 eine leichte Pleozytose fest. Inzwischen hat man erkannt, daß 72% aller Patienten mit neurologischer Sarkoidose eine erhöhte Zellzahl aufweisen. Hauptsächlich handelt es sich um Lymphozyten (Colover 1948, Pennell 1951), manchmal um polymorphe Leukozyten (Höök 1954). Die höchste Zellzahl fand sich bei Herring (1969) mit 200 Zellen/mm^3. (Siehe auch Tab.23).

Neben der Pleozytose tritt zusätzlich eine teilweise starke Erhöhung des Proteins auf (bei 80% der Patienten mit ZNS-Beteiligung). Die maximale Proteinerhöhung findet sich bei einem Fall, den Goodson (1960) beschreibt, mit 860 mg%.

Es besteht aber keine konstante Beziehung zwischen der Pleozytose und der Höhe des Proteingehaltes.

Proteinerhöhung	bei 14 Fällen
Pleozytose (hauptsächl.Lymphozyt.)	bei 1o Fällen
Zucker erniedrigt	bei 4 Fällen
erhöht. Liquordruck	bei 5 Fällen
normal	bei 6 Fällen

Tab.23 Liquorveränderung bei 2o Patienten mit neurologischer Sarkoidose

(nach Delaney 1974)

Autor	Protein	Pleozytose	Zucker
Askanazy(1952)	erhöht	mäßig	normal
Banerjee(1972)	erhöht (2oo-5oomg%)	mäßig	normal
Boshes(1962)	erhöht (75-4oo-8oomg%)	mäßig (1o-6oZellen/mm³)	erniedrigt
Erickson(1942)	erhöht (261 mg%)	mäßig (5o Zellen/mm³)	
Goodman(1959)	erhöht (3oo-7oomg%)	mäßig	normal
Goodson(196o)	erhöht (1oo-4oomg% max.86omg%)	mäßig 1o-6oZellen/mm³)	erniedrigt
Herring(1969)	erhöht	mäßig (15-2ooZellen /mm³)	normal
Höök(1954)	erhöht (-72omg%)	mäßig	erniedrigt
Pennell(1951)	erhöht (-5oomg%)	mäßig (-1ooZellen/mm³)	erniedrigt
A.Silverstein (1969)	7o-12omg%	normal	normal
Schonell(1968)	erhöht (-18oomg%)	normal	normal/ erniedrigt
Wigbert(1965)	erhöht	mäßig (2o-3oZellen /mm³)	normal

Tab.24 pathologische Liquorveränderungen bei Patienten mit Sarkoidose des ZNS

Manchmal ist der Liquor xanthochrom gefärbt, gelegentlich erhöht sich der Druck (siehe Tab.24).

Bei 18% läßt sich im Liquor eine Zuckererniedrigung feststellen, besonders wenn eine Meningitis vorliegt (Colover 1948, Pennell 1951, Schonell 1968 u.a.). Veränderungen des Liquors treten hauptsächlich bei ZNS-Beteiligung auf. Sind die sarkoiden Veränderungen ausschließlich auf die Hypophyse beschränkt, so bleibt auch der Liquor normal.

Pennells Versuch (1951), eine Beziehung zwischen Liquorzucker und Chloridgehalt herzustellen, mißlang. Er vertrat außerdem die Ansicht, daß die Ätiologie der Sarkoidose wahrscheinlich infektiöser Natur sei. Die Tatsache, daß bei einigen Fällen der Liquorzucker erniedrigt ist und daß nur eine Infektion des ZNS den Glukosegehalt verringern kann, sei für ihn Grund genug, anzunehmen, daß der M. Boeck durch Infektion verursacht werde.

Bei Sarkoidose des ZNS kommt es bei der Mehrzahl der Patienten zu einer mäßigen Erhöhung der Zellen im Liquor mit gleichzeitig starker Proteinvermehrung, während sich bei etwa 2o% der Patienten eine Zuckererniedrigung im Liquor feststellen ließ.

9. Differentialdiagnosen und Problematik der Diagnosestellung bei ZNS-Mitbeteiligung:

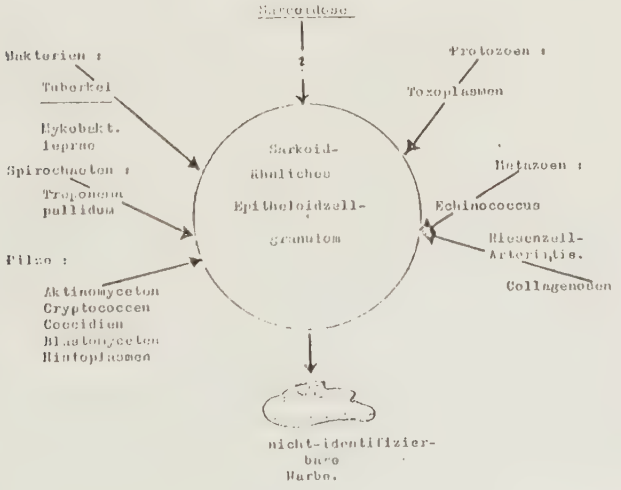
9.1 Allgemeines

Leicht erfaßbare und typische Boeck'sche Veränderungen anderer Lokalisationen wie Haut, Knochen und Lungen geben wichtige Hinweise für eine zentralnervöse

Mitbeteiligung bei Sarkoidose. Fehlen solche Veränderungen, so muß sich die Diagnose ausschließlich auf die neurologischen Symptome stützen.

Da die Boeck'sche Krankheit alle Teile des Nervensystems befallen kann und zwischen den diffus disseminierten, den umschriebenen und den tumorartigen Formen alle Übergänge vorkommen, wird die Abgrenzung der Sarkoidose des ZNS gegenüber den verschiedensten neurologischen Affektionen oft auf erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten stoßen. (Vergleiche auch Tab.25).

Sarkoidähnliche Granulome sind nicht ausschließlich bei Sarkoidose anzutreffen, sie können auch Ausdruck anderer Krankheiten sein, die das ZNS befallen. (Siehe Tab.25).



Tab.25 Sarkoidähnliche Granulome des Nervensystems.
(nach Dr.W.Jones Williams 1980)

9.2 Bakterien

9.2.1 Tuberkulose

Die wichtigste Differentialdiagnose bietet die Tuberkulose (siehe auch Tab.4), die sich am besten durch den Nachweis von säurefesten Stäbchen diagnostizieren läßt. Auch eine zentrale Verkäsung spricht für TBC. Schwierig wird die Diagnose bei geringer oder keiner Nekrose, da die verschiedenen Zellen und Einschlußkörperchen bei beiden Krankheiten vorkommen können, Asteroide und Schaumannkörperchen jedoch bei Tuberkulose seltener sind.

Die Abgrenzung der Boeck'schen Meningitis gegenüber den Meningitiden bei TBC, Lues, Leptospiren oder Toxoplasmose ist in Bezug auf die Prognose bedeutungsvoll. Die frühzeitige Differentialdiagnose gegenüber der Meningitis tuberkulosa ist dagegen für die Therapie entscheidend.

Der Nachweis von Tuberkelbazillen im Liquor oder das Vorliegen einer anderen aktiven tuberkulösen Organerkrankung ermöglicht eine sichere Diagnose.

In den übrigen Fällen stößt die frühzeitige Differentialdiagnose auf nahezu unüberwindliche Schwierigkeiten, denn der schleichende Beginn, der progrediente Verlauf, die vorwiegend monozytäre (lymphozytäre) Pleozytose, die Eiweißvermehrung und die Glukoseverminderung sind beiden Erkrankungen gemeinsam.

Hinzu kommt, daß negative bzw. schwach positive Tuberkulinreaktionen oder der ausbleibende Beweis von Tuberkelbazillen im Liquor keineswegs eine tuberkulöse Meningitis ausschließen. Stellt sich aber bei einem

sicheren Fall von M. Boeck eine Meningitis ein, so ist auch eine tuberkulöse Genese möglich, da Umschläge von Sarkoidose zu Tuberkulose bekannt sind.

Bei der Meningitis tuberculosa fehlen in den Frühstadien cerebrospinale Erscheinungen, sodaß nur das simultane Bestehen von meningitischen und encephalitischen Symptomen für eine Sarkoidose spricht. Dieses Unterscheidungsmerkmal fehlt aber oft, daher kann in den meisten Fällen eine tuberkulöse Genese nicht ausgeschlossen werden. In späteren Stadien mit erhöhten cerebromedullären Erscheinungen muß der M. Boeck des ZNS abgegrenzt werden gegenüber chronischen lymphozytären Meningitiden und Meningoencephalitiden, die häufig bei generalisierten Mykosen vorkommen (Blastomykosen, Cryptococcosen etc., siehe dort).

9.2.2 Lepra

Es bereitet gewöhnlich größere Schwierigkeiten, die Lepra histologisch von der Sarkoidose als von der TBC zu unterscheiden. Die Bakterien können zwar gesehen, aber nicht gezüchtet oder auf Versuchstiere übertragen werden. Die Lepra beschränkt sich meist auf Haut und periphere Nerven. Das histologische Bild der Lepra zeigt entweder mehr tuberkuloide oder mehr sarkoide Granulome aus Epitheloidzellen, Histiozyten und Lymphozyten. Als Besonderheit sind die sog. Leprazellen, umgewandelte Histiozyten mit schaumigem Cytoplasma zu erwähnen, in dem reichlich die säurefesten Stäbchen (Mykobakterien) liegen, die bei Ziel-Neelsen-Färbung rot erscheinen.

9.2.3 Spirochaeten

Bei der tertiären Syphilis treten gummatöse sarkoidähnliche Granulome auf. Sie unterscheiden sich gegenüber der Sarkoidose durch einen ausgedehnten Plasmazellwall, Lymphozyteninfiltrationen und koagulative Nekrosen.

Auffällig sind Enarteriitiden der umliegenden Gefäße.

9.2.4 Pilzerkrankungen

Epitheloidzellgranulome werden, wenngleich selten, bei Aktinomykosen, Cryptokokkosen, Coccidioidomykosen, Blastomykosen und Histoplasmose angetroffen. Diese Granulome sind relativ leicht zu unterscheiden, weil sie häufig polymorphe und eosinophile Granulozyten enthalten. Da das neurologische Bild sich weitgehend mit dem der Sarkoidose deckt, kann die Differentialdiagnose nur auf bakteriologischem und histologischem Wege sicher gestellt werden.

9.2.5 Toxoplasmose

Bei der Toxoplasmose können sowohl miliare als auch große Granulome vorkommen. Sie sind von den sarkoiden Granulomen an dem Toxoplasma gondii in den Epitheloidzellen zu unterscheiden.

Obwohl die Toxoplasmose in einem Alter häufig auftritt (Neugeborene, Kinder), in dem Sarkoidose selten vorkommt, können auch Erwachsene davon befallen werden. Hier variiert dann die Toxoplasmose sehr vielfältig, im allgemeinen mit pulmonalen Veränderungen und manchmal mit generalisierter Lymphadenopathie.

Auch bei Kindern zeigt sich ein variables klinisches Bild mit Encephalitis, Hydrocephalus, Microcephalie, Chorioretinitis, cerebralen Verkalkungen und vielem mehr.

9.2.6 Echinococcus

Es ist möglich, wenn auch selten, daß sarkoide Granulome bei Echinococcuszysten vorkommen. Die Anwesenheit von chitin-artigem Cystenwall und Eosinophilen erleichtert die Unterscheidung zur Sarkoidose.

9.2.7 Polyarteriitis nodosa

Die Polyarteriitis nodosa bringt ein ausgesprochen schwieriges differentialdiagnostisches Problem mit sich. Wie die Sarkoidose beginnt sie meist schleichend, verläuft über Jahre.

Allgemeinzustand und Prognose sind schlechter als bei der Sarkoidose. Hepatosplenomegalie ist vergleichsweise häufig, die Beteiligung der Lungen jedoch seltener als bei Sarkoidose. Das Bild der Hautläsionen ist bunt und vielfältig, die Lymphknoten werden relativ selten befallen. Auch Konjunktivitis, Chorioiditis, retinale Vaskulitis, Retinitis und Iridocyclitis sind beobachtet worden.

Das ZNS ist bei über 25% aller Fälle beteiligt. Die Polyarteriitis nodosa geht einher mit Pleozytose, Meningitis, cerebralen Symptomen, generalisierten Anfällen; Polyneuritiden, Hemiplegie und Paraplegie, Papillenödem und Anzeichen des cranialen Nervenbefalls sind häufig.

Zur Diagnosestellung bedarf es der Biopsie eines sucutanen Knötchens oder eines affizierten Muskels.

9.2.8 Disseminierter Lupus erythematodes

Die Verschiedenartigkeit des klinischen Verlaufes bietet meist große differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Die hervorstechensten klinischen Merkmale sind Fieber, Polyarthritis, charakteristische Hauterscheinungen (schmetterlingsförmig im Gesicht) und Zeichen von pulmonaler, renaler und cardialer Beteiligung. Lymphadenopathie kann vorkommen, neurologische Erscheinungen sind selten. Wenn sie jedoch auftreten, dann als fokale oder disseminierte Encephalomalazie und Befall vorwiegend der grauen Substanz und der Cortex.

9.2.9 M. Pfeiffer - infektiöse Mononukleose

Die nur den Pharynx befallende Variante der Erkrankung bietet im allgemeinen keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten.

Die lymphatische Form dagegen kann mit Sarkoidose verwechselt werden. Bei ihr kommen relativ häufig neurologische Komplikationen vor (1o%) mit Pleozytose, Meningitis und oder Encephalitis. Auch Neuritiden, Ophtalmoplegie, Facialisparese und Polyneuritis treten öfters auf. Jedoch finden sich keine Berichte über Lungen- oder Skelettbeteiligung. Die Diagnose wird aus Blutkultur und Paul-Bunnell-Test gestellt.

9.2.1o Multiple Sclerose

Wenn der M. Boeck den Charakter einer mehr oder weniger diffusen, disseminierten, multiloculären Erkrankung des ZNS aufweist, muß man in die Differentialdiagnose die Multiple Sclerose einbeziehen. Beide Krankheiten weisen ähnliche neurologische Symptome auf, sie können bei beiden variabel und flüchtig sein.

Das Wechselvolle im neurologischen Bild des M. Boeck bezieht sich vor allem auf das Einzelsymptom. Von Tag zu Tag, von Stunde zu Stunde kann es auftreten, verschwinden oder mit wechselnder Intensität vorhanden sein. Die auffallend langdauernden Remissionen, wie sie bei der Multiplen Sclerose möglich sind, fehlen bei der Sarkoidose. Die Multiple Sclerose läßt sich durch die oft geringfügigen, meningitischen Erscheinungen, die nie mit so hochgradiger Pleozytose, Eiweißvermehrung und Glukoseverminderung im Liquor einhergehen, vom M. Boeck abgrenzen.

9.2.11 Brucellosis

Die Brucellose ist charakterisiert durch intermittierendes mäßiges Fieber mit Beteiligung verschiedener Organe oder Organsysteme, besonders Lymphadenitis, Arthritis, koronaren Veränderungen und vergrößerter Leber. Neurologische Veränderungen sind selten, am häufigsten noch Meningoencephalitiden und Polyradiculitiden.

9.2.12 Zusammenfassung

Die Vielzahl der differentialdiagnostischen Möglichkeiten erschwert die Diagnosestellung "Sarkoidose" erheblich. Es muß dabei unter anderem gedacht werden an Tuberkulose, Lepra, Spirochäten, Pilzerkrankungen, Toxoplasmose und Echinococcose, die vorwiegend pathologisch, anatomisch zu differenzieren sind. Auch Collagenosen, M. Pfeiffer, Multiple Sclerose und Brucellose, die vor allem klinisch zu unterscheiden sind, können nicht ausgeschlossen werden.

9.3 Diagnosestellung

Die Sarkoidose tritt akut und chronisch auf.

Bei der akuten Form, dem Löfgren-Syndrom, sucht der Patient selbst den Arzt wegen vermeintlicher Grippe, Gelenkschmerzen oder schmerzhaften Hautflecken auf. Im chronischen Fall läßt in der Regel der Arzt nach einem pathologischen Röntgenthoraxbefund den Patienten zu sich kommen.

Die akute Sarkoidose wird eingeleitet duch ein pathognomisches Initialstadium mit Krankheitsgefühl, Temperaturen, Gelenkschmerzen, speziell der Sprunggelenke, Schwellung, Rötung, erythema nodosum, erhöhte BKS. Eine hiläre Adenopathie, im Röntgenbild nachgewiesen, erleichtert die Diagnose.

	A. akute Verlaufsform	B. chronische Verlaufsform
1. histologisch:	Epitheloidzellgranulom Fehlen von Exsudation Fehlen käsiger Nekrosen	
2. klinisch:	1.häufig Intoxikationserscheinungen a)ausgeprägt.Krankheitsgefühl b)Zeichen akuter Erkrankung 2.Erscheinungen entzündlich-allergischer Vorgänge a)oft hohes Fieber b)hohe Senkungsbeschleunigung c)sehr oft Erythema nodosum d)oft Arthritis (Arthralgie) 3.Organlokalisation mediastinale Lymphknoten, Bronchien (meist ohne Manifestation)	1.Fehlen von Intoxikationserscheinungen a)subjektive Beschwerdearmut b)guter Allgemeinzustand 2.Fehlen exsudativer Erscheinungen a)kein Fieber b)geringe oder keine Senkungsbeschleunigung 3.Besonderheiten im Verlauf a)Organlokalisationen b)Gesetzmäßigkeit der Stadien
3. immunbiologisch:	1.neg. TB-Befund 2.verminderte bis erhöhte (!) Tuberkulinempfindlichkeit 3.häufig Eosinophilie 4.Kveim-Test meist pos.	1.neg. TB-Befund 2.verminderte bzw.fehlende Tuberkulinempfindlichkeit 3.typische Veränderung d. Serum-Eiweißkörper 4.häufig Eosinophilie 5.Kveim-Test oft pos.

Tab.26 Charakteristik der Sarkoidose.
(nach K. Wurm 1977)

A. Standard-Diagnostik	1. Klinisch.Bild u.Verlaufsform 2. Thorax-Röntgenologie 3. Tuberkulintestung 4. Biopsie: Mediastinoskopie Bronchobiopsie Leberbiopsie periph.Lymphknotenbiopsie Hautbiopsie Biopsie aus Muskeln, Knochen, Knochenmark, Schleimhaut, Nasennebenhöhlen, Bronchien, Magendarmtrakt u.a. 5. Kveim-Test 6. Therapieverhalten ex juvantibus
B. Wissenschaftl. Methoden	1. Lymphographie 2. Szintigraphie 3. immunologische Tests 4. Angiotensin-Converting-Enzym-Bestimmung

Tab.27 Diagnostik bei Sarkoidose
(nach K. Wurm 1977)

Fehldiagnosen sind: Gelenkrheumatismus, Thrombophlebitis, TBC und Hodgkin.

Bei der primär latenten, zur Chronizität neigenden Verlaufsform, fühlt sich der Kranke meist gesund und lange Zeit beschwerdefrei.

Erst durch einen Röntgen-Thoraxbefund wird die Diagnose "Sarkoidose" ermöglicht. Die zeitliche Aufeinanderfolge von primärer mediastinaler Lymphknotenaffektion und sekundärer Beteiligung des Lungenparenchyms erlaubt im Allgemeinen eine sichere Unterscheidung der Sarkoidose gegenüber allen Pneumokoniosen, einschließlich Berylliose und den Collagenosen. Allerdings zeigt die Vielgestalt der Sarkoidose im Thorax-Röntgenbild oft Befunde, die von einer Lungentuberkulose nicht zu unterscheiden sind.

In den letzten Jahren wurden diagnostische Methoden entwickelt, die den tatsächlichen Krankheitsablauf besser als die Röntgenthoraxaufnahme wiedergeben.

1. Zellen, die durch broncho-alveoläre Lavage über Fiberbronchoskopie gewonnen werden, entsprechen in Art, Intensität und Zusammensetzung der Alveolitis, von der auch andere interstitionelle Lungenerkrankungen ausgehen. Auf diese Weise ermöglicht die Lavage Aussagen über Aktivität und Prognosen (R. Rubin 1983).

2. Durch die Serum-Spiegel des Angiotensin-konvertierenden Enzyms werden die Erkrankungen mit einer Sensitivität von 7o bis 93% erfaßt. Von Rust et alt. (1983) wurde ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Serum-Spiegels und einer schlechten Prognose festgestellt. W. Müller et alt. (1983) machten die

Erfahrung, daß die Methode besonders für die Verlaufskontrolle geeignet ist und frühzeitig Rezidive anzeigt.

3. Die bei der Erkrankung aktivierten Makrophagen nehmen Gallium auf. Die damit durchgeführte Szintigraphie ist in 93 bis 1oo% von Sarkoidose-Kranken pathologisch (H.A. Trauth et alt. und H. Klech 1983). Aus dem Gallium-Scan läßt sich die Ausbreitung der oft systemischen Erkrankung erfassen.

9.3.1 Tuberkulin-Prüfung

Nur etwa 4o% der Patienten verhalten sich beim Tine-Test oder nach Injektion von 1oo E GT nach Mendel-Mantoux tuberkulin-negativ, die übrigen reagieren positiv, z.T. sehr stark. Man kann also auf keinen Fall von einer Tuberkulin-Anergie bei Sarkoidose sprechen. Der Tuberkulin-Test sollte aber auf jeden Fall durchgeführt werden, da bei negativem Befund TBC mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

9.3.2 Biopsie

Die diagnostische Interpretation eines histologischen Befundes ist keineswegs problemlos. Epitheloidzell-granulome sind zwar für die Sarkoidose charakteristisch, aber keineswegs spezifisch, d.h. der Befund Epitheloid-zellgranulom ist nicht identisch mit der Diagnose - Sarkoidose. Speziell gegenüber der am häufigsten zu entscheidenden Diagnose Sarkoidose oder Tuberkulose, läßt die Histologie Fragen offen.

Je nach Materialherkunft ist der Sicherheitsgrad der diagnostischen Aussage verschieden. Am besten eignen sich Lymphknoten aus dem Mediastinum, weniger aus der Inguinalgegend. Das Material aus Leber und Schleimhaut des Respirationstraktes zeigt am häufigsten Abweichungen vom typischen Epitheloidzellgranulom.

9.3.3 Kveim-Test

Nach Auffassung der meisten Sarkoidosespezialisten gilt der Kveim-Test als hoch spezifisch; er setzt aber einwandfreies Antigen und Kenntnisse der Kveim-Histologie voraus. Der Prozentsatz positiver Befunde ist abhängig von der Aktivität der Krankheit, falsch positive Befunde sind sehr selten.

Die routinemäßige Kveim-Testung scheitert an der schwierigen Antigenbeschaffung und der technischen Durchführung. In besonderen Fällen, z.B. bei atypischem Verlauf oder verweigerter Biopsie, vermag der Kveim-Test die Sarkoidose -Diagnose zu sichern. S. Benatar (1979) stellte fest, daß der erstmals von Siltzbach (1957) durchgeführte Kveim-Test in 4o - 8o% der Patienten mit Sarkoidose positiv ausfiel (mit weniger als 1% falsch positiven Reaktionen).

Der Kveim-Siltzbach-Test hat aber auch bei einer großen Anzahl von nicht-sarkoiden Erkrankungen positive Ergebnisse, so. z.B. bei einigen Fällen von Tuberkulose, M. Crohn, Berylliose, diffus. Lungenfibrose, Pneumokoniosen, Lymphomen, Erythema nodosum und hepat. Granulomatose.

	Kriterien				Sicher-heitsgrad	Häufig-keit
Rö-Verlauf	I-III	O	O	O	+++	10%
Rö-Verlauf	I-III od. II-III	Klinik	O	O	+++	40%
Rö-Stadium	I od. II od. III	Klinik	Histolog.	O	+++	40%
Rö-Stadium	I od. II od. III	O	Histolog.	O	+	<5%
Rö-Stadium	I od. II od. III	O	Histolog.	Kveim	+++	?
Rö-Thorax	O	Klinik	Histolog.	O	?	<1%
Rö-Thorax	O	Klinik	Histolog.	Kveim	+++	<1%
Rö-Thorax	O	O	Histolog.	O	?	~1%
Rö-Thorax	O	O	Histolog.	Kveim	+	?
Rö-Thorax	O	O	O	Kveim	?	?

Tab.28 Diagnostik der chronischen Sarkoidose
(nach K. Wurm 1977)

9.3.4 Diagnostik-Kriterien

Die subjektiven Beschwerden sind im allgemeinen vage, wie Müdigkeit, Krankheitsgefühl, Husten, Kurzatmigkeit, Gewichtsverlust etc. Deshalb sollte bei jedem Patienten, der mehr als zwei der unten aufgeführten Kriterien erfüllt, Sarkoidose in Betracht gezogen werden.

1) Hautveränderungen:
Disseminierte Knötchen, plaque-ähnliche Eruptionen, häufig im Gesicht, auch anderorts möglich.

2) Schleimhautläsionen:
An der nasalen Mukosa als hellgelbe Knötchen imponierend.

3) vergrößerte Lymphknoten:
Knoten verschiedener Größe, fest, hart, frei verschieblich oder nicht verschieblich.

4) Pulmonale Veränderungen:
Diagnose aus Röntgen-Thoraxbild allein nicht möglich. Am stärksten charakteristisch ist beidseitige Lymphadenopathie oder symmetrisch angeordnete Fleckschatten, hauptsächlich im Mittelgeschoß. Pulmonale Parenchymveränderungen nicht nur ähnlich der Tuberkulose, sondern gut für differentialdiagnostische Möglichkeiten, wie etwa Hodgkin, Lymphosarkom, Carcinomatose, Silikose, Pilzinfektionen, Histoplasmose, Coccidioidomycose und eosinophile Infiltrate etc.

5) Skelettveränderungen:
Im Röntgenbild als cystoide Rarefizierung in den kleinen Knochen der Extremitäten erkennbar, ähnliche Veränderungen nur bei Lepra.

6) Parotisschwellung:

7) Okuläre Veränderungen:
Konjunktivitis, Uveitis (weniger oft), Chorioiditis und Renititis.

8) Hepatosplenomegalie

9) Neurologische Symptome:
Liquorveränderungen u. ä.

1o) Hyperproteinämie:
Albumin-Globulin-Verhältnis öfters verändert.

Über den Wert der Sarkoidose-Diagnostik gibt u.a. die Tab.28 Aufschluß. Je weniger röntgenologische Befunde vorhanden, um so wichtiger sind die übrigen Diagnostika wie Klinik, Histologie und immunologische Tests (siehe auch Tab.27).

1o. Prognose

Sarkoidose läßt sich schwer prognostizieren. Die klinischen Symptome sind variabel. Schübe, nicht selten mit Spontanremissionen, besonders bei der akuten Form (6o%), kommen öfters vor. Die Krankheitsdauer schwankt von wenigen Monaten bis zu Jahren. Meist aber verläuft die Sarkoidose protrahiert und benigne. Die Heilungschancen scheinen sich zu verschlechtern, wenn das Nervensystem, besonders das ZNS, beteiligt ist. In 14o Fällen von Sarkoidose starben 48% an der Krankheit, bei 25% der tödlichen Ausgänge war das ZNS mitbetroffen (Goodson 196o). Die Mehrzahl der Patienten mit neurologischen Symptomen erreichen nach einiger Zeit eine Stabilisierung ihres Zustandes oder gar eine Besserung.

Pulmonale Veränderungen insbesondere im Stadium III führen meist zu Lungenfibrose, chronischem Cor pulmonale und evtl. Tod durch respiratorische oder cardiale Insuffizienz. 8o% aller Sarkoidosepatienten überleben die ersten 1o Jahre.

Obwohl die Sarkoidose im allgemeinen benigne verläuft, sterben etwa 5 - 1o% der unbehandelten Patienten. Bei pulmonaler Mitbeteiligung in Form von Fibrose schätzt man neuerdings die Sterblichkeitsrate ohne Behandlung auf 3 - 2o% der Fälle.

11. Therapie der Sarkoidose

Ursprünglich war die Ansicht geläufig, die Sarkoidose bräuchte man nicht zu behandeln, diese Krankheit verginge entweder wie sie gekommen sei, oder aber nicht. Tatsächlich sind Spontanremissionen nicht gerade selten. In solchen Fällen ist es nicht leicht, die Wirkung einer angewandten Therapie objektiv zu beurteilen.

Im Verlauf der Geschichte der Sarkoidose wurde therapeutisch so ziemlich alles versucht, wie z.B. Arsen, carbonhaltige Bestrahlung, Finsen-Licht, Antibiotika, nitrogenhaltiges Senfpflaster, Vitamin D_2 = Calciferol, usw.

Alle diese Therapien hatten zwar einen gewissen positiven Effekt auf die Haut- und Schleimhautveränderungen, aber keinerlei Wirkung auf die systemische Form der Sarkoidose.

Siltzbach berichtete 1952 von der günstigen Wirkung einer Cortisontherapie an 13 Patienten, bei denen die Uvea, die Lungen und die peripheren Lymphknoten befallen waren. An 9 Patienten, d.h. 7o%, konnte er eine subjektive und objektive Besserung beobachten.

Später stellten Schonell (1968) und Silverstein (1965) bei neurologischer Mitbeteiligung eine objektive Besserung des Zustandes und der Laborwerte durch Steroidtherapie fest. Boshes (1962) gibt Prednison bis zum Verschwinden aller Symptome mit einer Minimaldosis von 2,5 mg, 2x pro Woche.

Die frühzeitige Behandlung akuter Fälle ist dabei aussichtsreicher als die der chronischen Sarkoidose.

A. Silverstein (1965) berichtete, daß von 7 Patienten mit neurologischer Beteiligung alle durch Cortison wesentlich gebessert wurden. Dennoch glaubte Goodson (196o), die Steroidtherapie sei noch ungenügend wirksam; Douglas (1973) und Mitarbeiter jedoch halten sie für die einzige Möglichkeit, diese Krankheit bei Mitbeteiligung des ZNS günstig zu beeinflussen. Wie bereits gesagt, hat ein früher Therapiebeginn die größte Wirksamkeit, dennoch ist ein Versuch mit Steroiden auch bei bereits länger bestehender neurologischer Sarkoidose indiziert. Douglas (1973) berichtete von einem durch Sarkoidose bedingten Fall mit Guillain-Barré-Syndrom, daß Steroide 2 Jahre nach Symptombeginn noch eine klinische Verbesserung brachten.

Nicht immer, so gab auch Douglas (1973) zu, sei Prednison erfolgreich. Vor allem bei Dosisreduktion sei sehr große Vorsicht geboten, um den gebesserten Gesamtzustand nicht wieder zu verschlechtern. Unter den Therapeuten gibt es zwei grundsätzlich verschiedene Ansichten über Steroide.

Die einen glauben, Prednison vermindere die pulmonale Fibrose und damit die Hauptursache des tödlichen Ausgangs, die anderen vertreten die Meinung, daß eine schwere Sarkoidose trotz Steroidtherapie fortschreite und in manchen Fällen auch ohne Therapie eine Remission eintrete.

Bei bilateraler Facialsparese und systemischer Erkrankung sind Steroide immer indiziert, ebenso bei Uveitis, entstellenden Hautläsionen, Verschlechterung des Räntgenbefundes, starker Atemnot oder neurologischer Beteiligung, Hypercalcämie und renaler Insuffizienz.

Die Ansprechbarkeit einiger Patienten mit Hirnnervenbeteiligung ist in der Tab.17 von Delaney (1977) zu sehen. Die Reaktion auf Steroide ist nicht vorhersehbar.

Fitzpatrick und Mitarbeiter (1957) schlugen vor, zusätzlich zu einer Steroidtherapie eine tuberkulostatische Chemotherapie anzusetzen:

1) wegen einer möglich vorhandenen TBC und
2) wegen des nachteiligen Effektes einer langdauernden Steroidtherapie auf TBC.

Abschließend läßt sich sagen, daß Sarkoidosepatienten die Cortisontherapie in niedriger Dosis auch über einen längeren Zeitraum relativ gut und mit wenigen Nebenwirkungen vertragen.

Chlorochin stellt evtl. ein weiteres Mittel der Sarkoidosebehandlung neben Steroiden dar, zumindest aber scheint bis jetzt die Hoffnung einer gewissen klinischen Verbesserung bei Hautveränderungen gerechtfertigt (Morse 1961). Wegen der Nebenwirkungen wie Keratitis und Retinopathien besteht die Gefahr der Erblindung. Augenfachärztliche Kontrollen sind daher notwendig.

Insgesamt sind aber dennoch die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt und noch nicht befriedigend gelöst.

12. Kasuistik

Patientin Th. Th., geb. 11.2.1925, gest. 3.1o.198o.

Bei der 55jährigen Patientin war seit 2o Jahren eine Cholelithiasis mit rezidivierenden Koliken bekannt,

und seit 1o Jahren ein mit Euglukon eingestellter Diabetes mellitus.

Außerdem litt sie seit längerem an einer Struma II.-III. Grades (2 taubenei-große Knoten rechts und links).

Frühjahr 1977: Stat. Behandlung im städtischen Krankenhaus Landshut wegen unklarer Oberbauchbeschwerden, über das ganze Abdomen in den Thorax einstrahlend.

Außerdem gab die Patientin erhebliche Rückenschmerzen an, die in einer Spondylosis deformans der BWS und der LWS oder in einem bestehenden Harnwegsinfekt ihre Ursachen haben konnten. Die hochgradig adipöse Patientin (12o kg bei 16o cm Größe) wurde im Hause cholecystektomiert, der Diabetes neu eingestellt.

Nach Beseitigung des Harnweginfektes und komplikationslosem postoperativem Verlauf konnte die Patientin beschwerdefrei entlassen werden.

Histologischer Befund der Gallenblase ergab eine chronisch entzündliche, mit Steinen gefüllte Gallenblase, bei der alle Wandschichten herdförmig chronisch infiltriert und die Schleimhaut partiell atrophiert war. Es ergab sich kein Anhalt für einen malignen Prozess.

Röntgen-Thoraxaufnahme: Lunge frei von frischen Infiltraten. Auffallend eine Pleuraschwiele rechts und spezifische Narben in beiden Spitzen.

Im unteren Halsbereich eine deutliche Struma mit bogenförmiger Verdrängung der Trachea nach links und Einengung des freien Lumens um die Hälfte. Am Hilus keine vergrößerten Lymphknoten.

1978 mehrfach stat. Aufenthalt im Hause und außerhalb:

1. stat. Aufenthalt im Jahre 1978 (im Städt. Krankenhaus Landshut).

Seit August 1977 erneut heftige Beschwerden im Ober- und Mittelbauch mit Ausstrahlung in die Flanken und in den Rücken, verbunden mit Übelkeit und Erbrechen.

Es kam zu einer erheblichen Gewichtsreduktion (48 kg in 4 Monaten) mit allgemeiner Schwäche, Appetitlosigkeit und Schwindelgefühl.

Außerdem stellten sich eine weitere Vergrößerung der Schilddrüse und rheumatische Beschwerden in den Händen und im linken Knie ein.

Röntgenaufnahmen: Im Vergleich zum Vorjahr Verbreiterung des Mediastinums nach rechts, rechter Hilus kompakt und stärker vorspringend als der linke, zusätzlich die Trachea nach links verdrängt und von rechts eingeengt.

Tomogramm: Vergrößerte Lymphknoten im oberen Mediastinum rechts und beidseits um das Bronchialsystem, die Bronchien selbst frei.

Eine Mediastinoskopie konnte wegen der Struma nicht durchgeführt werden.

Lungenszintigramm: Keine Auffälligkeiten.

Isotopennephrogramm: Hinweis auf eine stumme Niere rechts und eine Hypertrophie der linken Niere.

Mit diesen Befunden war die Patientin in die LVA Oberbayern, Zentralkrankenhaus Gauting mit der Bitte überwiesen worden, die vergrößerten mediastinalen Lymphknotenpakete histologisch abzuklären.

Befunde des Zentralkrankenhauses Gauting:

Bronchoskopie: Eine rechts vorgewölbte, konturlose, flammend injiziierte Tracheawand, sämtliche Ostien verdickt und verengt.

PE-Ergebnis: Massive produktive Bronchustuberkulose.

Aufgrund der histologischen Ergebnisse der Bronchialschleimhautbiopsien wurde in Zusammenhang mit einer positiv ausgefallenen Tuberkulinreaktion eine massive, produktive Bronchustuberkulose angenommen und eine entsprechende Therapie empfohlen.

Die Diagnose stützte sich ausschließlich auf den histologischen Befund, es waren weder mikroskopisch säurefeste Stäbchen noch später in den angelegten Kulturen Tuberkelbakterien nachgewiesen worden.

Nach dem Aufenthalt in Gauting wurde die Patientin wieder zurück nach Landshut in das Städt. Krankenhaus verlegt.

Leberblindpunktion:

Die im Haus anschließend vorgenommene Leberblindpunktion sprach für einen M. Boeck der Leber mit einer mäßiggradigen Zellverfettung und zahlreichen Lochkernen.

August 1978:

Erneute stat. Aufnahme wegen V.a.Subileus und starker Gewichtsabnahme mit reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand.

Aufnahme-Untersuchung: Rechtes Nierenlager deutlich druckdolent.

Röntgen-Thorax: Im Vergleich zu den Voraufnahmen jetzt keine Infiltrate und keine hilären oder mediastinalen Lymphome mehr.

Retroperitoneales Pyelogramm: Kirschgroßes, verkalktes Konkrement am Ureterabgang rechts.

Aus diesem Grund und wegen der geringen Nierenrestfunktion wurde die Patientin zur Pyelotomie nach Regensburg überwiesen.

Bei der in Regensburg durchgeführten Operation stellte sich eine völlig dekompensierte Hydronephrose mit ausgeprägten perinephritischen Verwachsungen und weitgehendem Parenchymverlust heraus. Da keine Hydronephrose infolge Uretersteins vorlag, sondern eine schon jahrelang bestehende Ureterabgangsstenose, führten die Urologen eine Nephrektomie durch. Nach glattem postoperativem Verlauf konnte die Patientin in hausärztliche Obhut entlassen werden.

November/Dezember 1978:

Erneute Aufnahme wegen Oberbauchbeschwerden und zeitweiser zerebraler Verwirrtheit. Es bestand kein Nystagmus, kein Meningismus und keine sichere Ataxie beim Finger-Nasenversuch. Die Reflexe ließen sich seitengleich auslösen, die Zunge wich etwas nach links ab. Die Aufnahme-Untersuchung ergab sonst keine Auffälligkeiten.

Zur Abklärung der zerebralen Verwirrtheitszustände wurde eine Röntgen-Aufnahme des Schädels in zwei Ebenen durchgeführt. Hierbei fand man weder posttraumatische Veränderungen des Gehirn- oder Gesichtsschädels noch einen erhöhten Hirndruck (siehe S.89 oben).

Bei der Kontrolle der HWS zeigten sich Osteochondrosen der Bandscheiben C 5/6/7 mit kräftiger Spondylosis deformans, die evtl. eine hämodynamische Veränderung im Verlauf der Aa. vertebralis bewirkt haben könnte. Intracraniell gelegene entzündliche oder neoplastische Prozesse waren nicht auszuschließen.

1979 mehrfache Krankenhausaufenthalte:

März 1979 stat. Aufenthalt im Kreiskrankenhaus Mallersdorf:

Einweisung wegen Anorexie mit Gewichtsabnahme, erheblicher Verschlechterung der Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Verwirrtheitszuständen mit zeitlicher und örtlicher Desorientiertheit.

Die internistische Durchuntersuchung blieb jedoch ohne pathologischen Organbefund.

Um sicherzustellen, daß hirnatrophische Prozesse bzw. ein Hirntumor auszuschließen waren, wurde die Patientin an die neurologische Abteilung des Nervenkrankenhauses Regensburg zur Untersuchung überwiesen.

Hierbei ergab der Befund: Im Augenhintergrund keine Stauungszeichen, keine Hirnnervenausfälle, keine Sensibilitäts- oder Koordinationsstörungen im Bereich der Extremitäten. Die Muskeleigenreflexe waren schwach, aber seitengleich auslösbar, keine pathologischen Reflexe.

Psychisch fiel eine Affektinkontinenz, zeitweilige Desorientiertheit sowie Neigung zu paranoiden Reaktionsweisen auf.

Schädelcomputer-Tomogramm: Nachweis einer mäßiggradigen Hirnatrophie mit erweiterten Ventrikeln und deutlich verbreiterten Inselzysternen.

April 1979 erneuter Aufenthalt im Krankenhaus Mallersdorf:

Nach wie vor anhaltende Schmerzen im rechten Oberbauch verbunden mit Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit.

Aufnahme-Untersuchung: Links, parallel zur Umbilikallinie, eine wulstartige harte Resistenz, die in der Oberbauchsonographie als deutlich vergrößertes Pankreas mit unregelmäßiger Begrenzung und auffallender Reflexarmut gedeutet wurde.

Laparaskopie: Ausgedehnte Verwachsungen im Bereich des Leberlappens, eine erheblich vergrößerte Milz mit feingranulierter Oberfläche und mehreren Einkerbungen am medialen Rand, aber kein Anhalt für einen Tumor.

Röntgen-Thoraxaufnahme: Erstmals indurativ-cirrhotische Veränderungen in beiden Oberfeldern mit Hilusraffung links und rechts, sowie fibrotischen Einlagerungen in den Unterfeldern. Retrosternalraum nach beiden Seiten verbreitert, Trachea bis auf Bleistiftdicke eingeengt.

Beckenübersichtsaufnahme: Ein Verdichtungsbezirk 2 Querfinger oberhalb des Hüftgelenkspaltes rechts, als verkalkter Lymphknoten bei TBC gedeutet.

Mit Rücksicht auf den schlechten Zustand der Patientin wurden weitere diagnostische Maßnahmen wie ERCP zurückgestellt.

Mai 1979 stat. Aufenthalt im Städt. Krankhaus Landshut:

Wegen nach wie vor bestehender unklaren Oberbauchbeschwerden erneut stat. Aufnahme.

Auch dieses Mal konnte deren Ursache nicht geklärt werden. Ein Computer-Tomogramm des Bauchraumes gelang in Passau wegen unüberwindlicher technischer Schwierigkeiten nicht. Die Rektoskopie wie auch die Irrigoskopie ließen keine pathologischen Auffälligkeiten erkennen.

Röntgenologisch fanden sich pleuropericardiale Adhäsionen rechts basal, sonst waren beide Lungenfelder frei. Eine Verbreiterung des oberen Mediastinums konnte nicht festgestellt werden.

Der neurologische Befund blieb unverändert. Die Patientin war weder zeitlich noch örtlich orientiert.

Sept. 1980: Einweisung ins Städt. Krankenhaus Landshut

Wegen zunehmender geistiger Eintrübung auf Grund angeblich mehrerer apoplektischer Insulte.

Nach Auskunft des Hausarztes war die Patientin seit längerem bettlägerig. Sie wurde erneut stat. aufgenommen, da die Bewußtseinstrübung zusehens fortschritt. Krampfanfälle oder motorische Ausfälle blieben aus. Bei der Aufnahme waren die Muskeleigenreflexe regelrecht, pathologische Reflexe traten nicht auf.

Die Patientin war vom Einweisungszeitpunkt bis zu ihrem Tode am 3.1o.1981 nicht mehr ansprechbar. Die zunächst noch auf Licht reagierenden Pupillen (Anisokorie rechts stärker als links) wurden im Verlauf von 2 Tagen lichtstarr. Eine Stauungspapille lag nicht vor. Innerhalb der ersten beiden Tage des Aufenthalts zeigte sich eine Verspannung der Halsmuskulatur mit Rigor und Meningismus.

Die Lumbalpunktion ergab eine leichte Proteinerhöhung, eine Erniedrigung des Liquorzuckergehaltes, aber keine Pleozytose (siehe S.85 unten "kein erhöhter Hirndruck").

Im weiteren Verlauf kamen periorale Automatismen und eine linksseitige Facialisschwäche hinzu, während der Meningismus und die Verkrampfung der Halsmuskulatur nachließen.

Die mehrfach durchgeführten augenärztlichen Konsilien ergaben eine nicht ansprechbare Patientin, die den Kopf mit geschlossenen Augen krampfhaft nach links geneigt hielt. Bei passiver Öffnung befanden sich die Augen in Normalstellung mit lebhafter Bewegungsunruhe. Sie reagierten kaum auf Licht.

Im Augenhintergrund zeigten sich eine sklerotisch bläßliche Papille und mäßige Retinalgefäßsklerose.

Augenärztliche Diagnose: Bei der rechtsseitigen Pupillenerweiterung handelt es sich entweder um eine Sympathicusreizung, wie sie bei HWS-Herden im Anfangsstadium oder bei Herden im Gebiet des Thalamus, des Mittelhirns, oder der seitlichen Medulla oblongata, bei Lungenpleura- oder abdominellen Erkrankungen vorkommen können.

13. Sektionsprotokoll

Die makroskopische Untersuchung ergab bis auf mäßige allgemeine Atherosklerose keine wesentlichen pathologischen Befunde an den inneren Organen.

Schädelsektion:

Die Kopfschwarte läßt sich von der normal dreigeschichteten o,6 - o,9 cm breiten Kalotte leicht lösen.

Die Dura mater ist von grau-weißlicher Farbe und fest. Herdbefunde sind hier nicht nachweisbar. Die weichen Hirnhäute zeigen eine mäßige Trübung und ein leichtes Ödem. Sie erscheinen verdickt. Entlang der Gefäße erkennt man schmale weißliche streifenförmige Infiltrate. Am Temporallappen befinden sich im Bereich des Gyrus hippocampi beidseits leichte Schnürfurchen, die ebenso im Bereich der Kleinhirntonsillen nachweisbar sind.

Die Cerebralgefäße sind regelrecht ausgebildet und ohne nennenswerte Stenosierungen.

Auf der Schnittfläche durch das Hirn zeigen sich erweiterte hyperämische Gefäße. Die Hirnkammern sind etwas eingeengt, nirgends lassen sich Herdbefunde erkennen. Die großen Blutleiter sind frei von fremdem Inhalt.

13.1 Feingewebliche-histologische Untersuchung

Herz:
Das regelrecht aufgebaute Myocard enthält einzelne epitheloidzellige Granulome mit Riesenzellen und Lymphozyten (Abb.1).

Abb. 1: Epitheloidzell. Granulom in der linken Herzkammer. Vergrößerung 15o fach.

13.2. Lungen:

In der Umgebung der Bronchien sieht man entzündliche Infiltrate und Narbenzüge, in denen gelegentlich noch Histiozyten und einzelne, mehrkernige Riesenzellen nachzuweisen sind. Es finden sich keine echten Granulome und keine Einschmelzungsherde oder Verkäsungen.

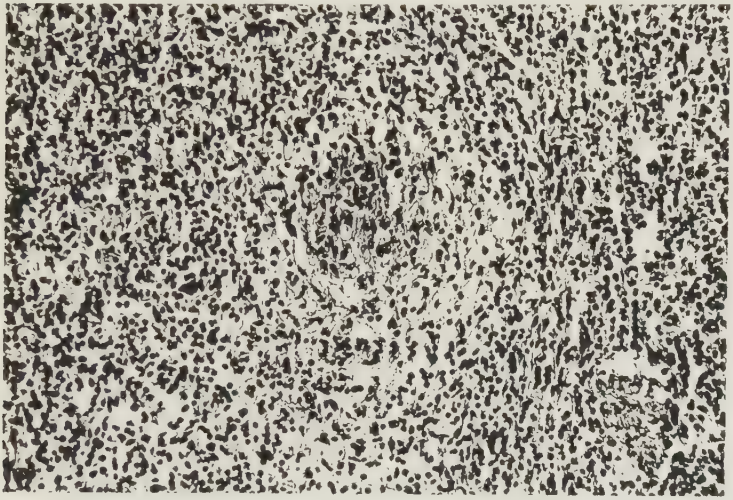
13.3. Leber:

Sowohl innerhalb der Läppchen als auch in einzelnen portalen Feldern kommt es zu Ausbildung von Granulomen die aus Lymphozyten, Epitheloidzellen und Riesenzellen bestehen.

13.4. Milz:

Die Follikel sind eher klein und gelegentlich durchsetzt von den oben beschriebenen Granulomen.

Abb 2:



Epitheloidzellige Granulome in der Milz

13.5. Lymphknoten:

Die Hiluslymphknoten haben ihre regelrechte Struktur weitgehend verloren und weisen im Zentrum ausgedehnte Narbenzüge mit Anthrakosepigmenteinlagerungen auf. Das Narbengewebe ist zellarm und fast vollständig hyalinisiert. Am Rande dieser Strukturen sieht man Granulome, die mehrkernige Langhans'sche Riesenzellen, Epitheloidzellen und Lymphozyten enthalten. Daneben trifft man auch auf Lymphknoten, in denen dicht gelagerte Granulome liegen. Dazwischen findet sich reichlich Anthrakosepigment. Nirgends sind Verkäsungen zu sehen.

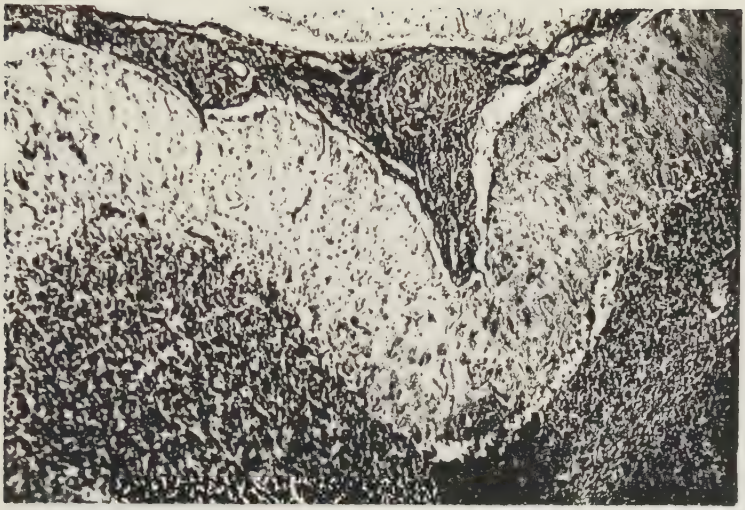
13.6. ? NS.:

13.6.1 Kleinhirn:

Die weichen Hirnhäute des Kleinhirns sind in allen Abschnitten erheblich verbreitert und durchsetzt von dichten lymphozytären Infiltraten und epitheloidzelligen Granulomen mit Riesenzellen. Diese Granulome dringen, meist perivaskulär gelegen, mit den Hirnhautanteilen in die Kleinhirnfurchen ein.
In mehreren Abschnitten der zona molecularis des Kleinhirns finden sich ebenfalls, jetzt aber unabhängig von Gefäßen, epitheloidzellige Granulome.
Abb 3:

Kleinhirnbefall des Strat. granulosum mit epitheloid. Granulomen ohne Blutgefäßbeteiligung.

Abb 4:



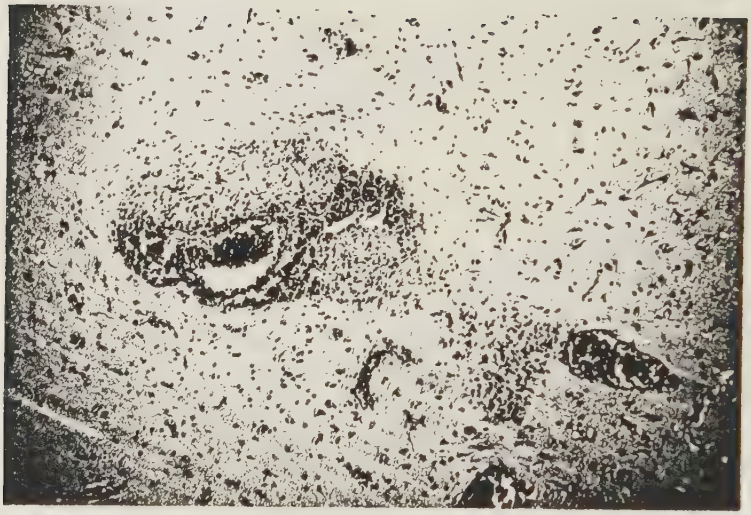
Kleinhirn: meningealer Befall.

13.6.2 Stammhirn:

Perivaskulär trifft man hier auf multiple Granulome, die eine wechselnde Zusammensetzung haben aus Lymphozyten, Epitheloidzellen und Riesenzellen.

Abb 5:

Abb. 5

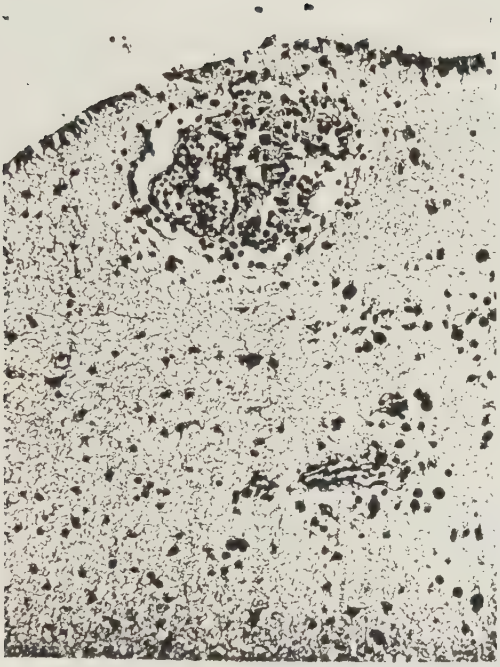


Stammganglien: perivaskuläre Granulombildung

Auch subependymal im Bereich der Seitenventrikel sind Granulome nachzuweisen. In deren Umgebung zeigt sich eine Hyperämie und eine mäßige Proliferation der Gliazellen. In einzelnen Gebieten kommt es zu einer regelrechten Konfluenz der Granulome, die hier größere Bezirke bilden. Gelegentlich trifft man auch auf Granulome, die unabhängig von Gefäßen gelegen sind.

Abb 6:

Abb 6:



Subependymales Granulom

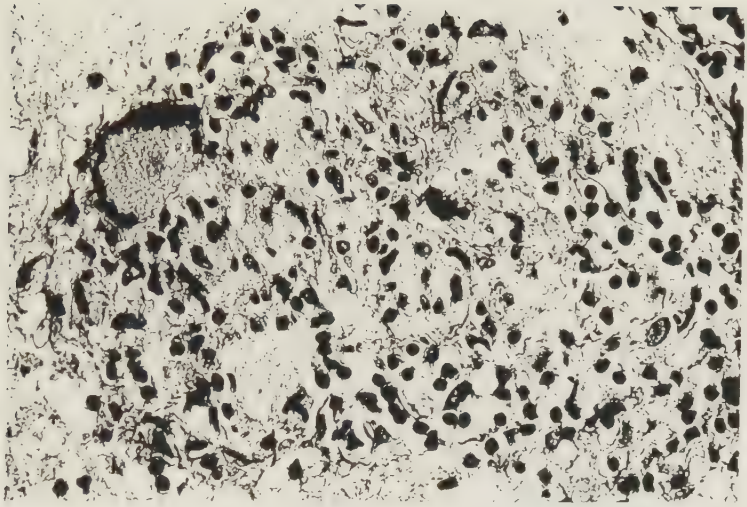
13.6.3 Großhirn:

Die Meningen sind erheblich verbreitert und durchsetzt von den oben beschriebenen Granulomen und einer diffusen lymphozytären Infiltration, die sich auch bis in die Furchen fortsetzt.
Auch hier sieht man in der Rinde und in der weißen Substanz multiple perivaskulär gelagerte Granulome.

Abb 7:

Ausgeprägter meningealer Befall und Fortschreiten der Granulome in die intercorticale Spalte.

Abb. 8



Granulom in den Meningen mit Riesenzellen vom Langhans'schen Typ

Abb 9:

Granulome in der Cortex

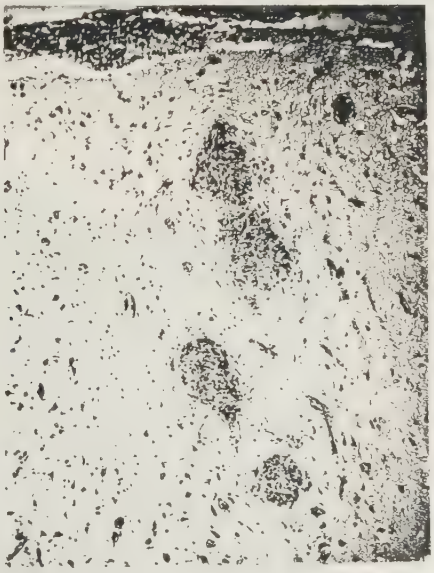
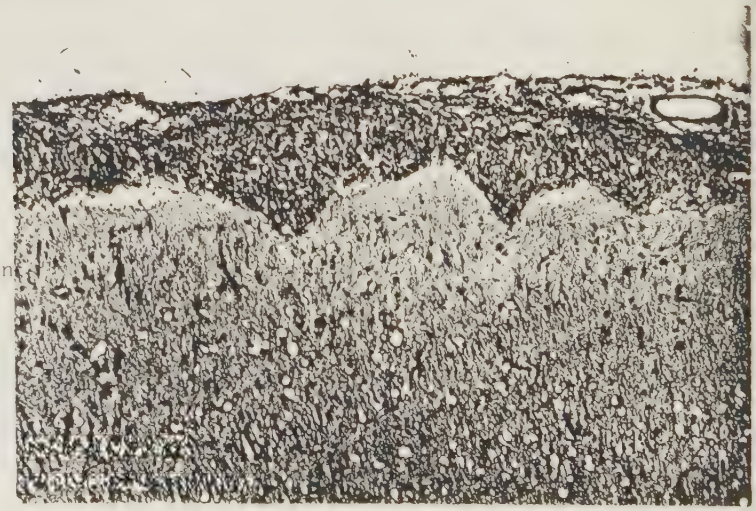


Abb 1o:

Infiltration der Meningen und Ausbildung eines Granuloms.

Abb 11:



Meningeale Infiltration multiple Granulome

Abb. 12 :

Multiple meningeale Granulome in einer intercorticalen Furche.

13.6.4. Plexus chorioideus:

Der Plexus chorioideus ist frei von Granulomen.

Zusammenfassung:

Insgesamt kann man von einem ubiquitären Befall der Meningen mit Betonung der basalen Abschnitte sprechen. Die granulomatösen Veränderungen waren auch übergreifend auf das äußere Hirngewebe zu finden, im Bereich der Rinde, ebenso im Bereich des Groß- und Kleinhirns, subependymär, im Gebiet der Stammganglien und verschiedener Strukturen des Hirnstammes.

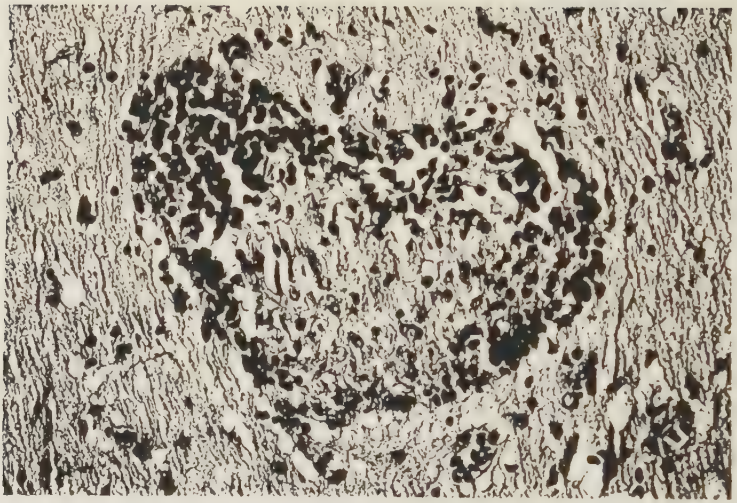
14.0. Diskussion

14.1. Klinik allgemein

Der Morbus -Besnier-Boeck- Schaumann (MBBS), im anglo-amerikanischen Schrifttum " Sarkoidose " genannt, ist eine Systemerkrankung, die sämtliche Organe des Körpers erfassen kann.

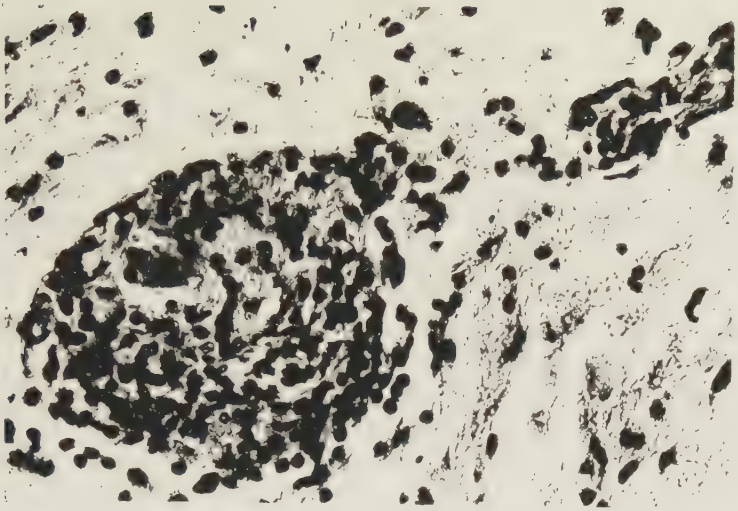
Das histopathologische Bild des M. Boeck ist zwar charakteristisch, aber unspezifisch. Es besteht aus miliaren Epitheloidzellgranulomen, die oft eng aneinandergepackt liegen können, aber wenig Neigung zum Zusammenfließen zeigen. Im Gegensatz zur Tuberkulose ist eine zentrale Verkäsung äußerst selten , eine hyaline Degeneration dagegen bekannt. Bei stärkerer mikroskopischer Vergrößerung sieht man eine Ansammlung von Epitheloidzellen, mit od. ohne Langhans'scher Riesenzellen, umgeben von einem schmalen Rundzellsaum, der vorwiegend aus Lymphozyten besteht, und nur wenige Eosinophile und Plasmazellen erkennen läßt. (Siehe Bild 15 und 16).

Granulom mit Epitheloid- u. Riesenzellen u. Lymphozyten. " Quasi Ausstülpung" des Granuloms i. d. Umgebung.

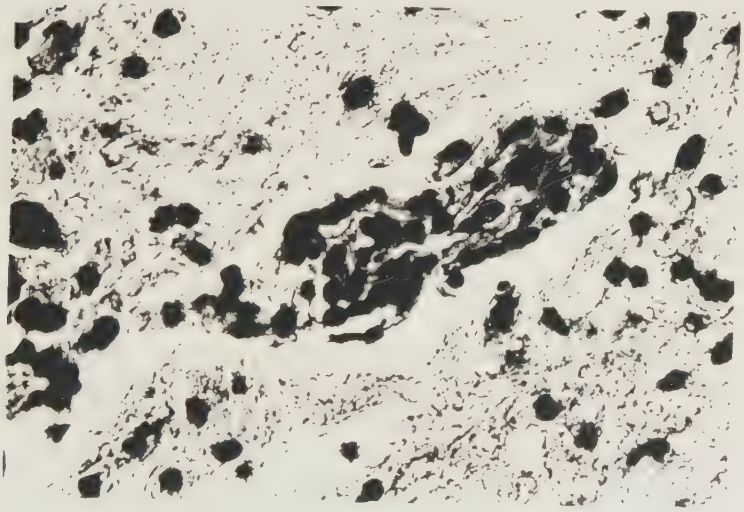


16. Relativ zellarmes Granulom, keine Riesenzellen.

Neutrophile Zellen werden offenbar nur bei den angiitischen, akuten Prozessen gefunden. Häufig sind die Epitheloidzellen um Gefäße herum angeordnet (Siehe Bild 17 und 18) und endarteriitische, bis zum Gefäßverschluß führende Veränderungen nicht selten. Im Markscheidenpräparat zeigen sich die Knötchen durch mehr oder weniger scharf begrenzte perivaskuläre Entmarkungsherde. Makroskopisch erkennbaren Prozessen entsprechen größere Ansammlungen von Epitheloidzellknötchen, die dann als ausgedehnte Herdbildungen imponieren. Je näher die Herde an der Oberfläche liegen, desto umfangreicher sind sie meist. Fälle mit ausgedehnter intracerebraler Herdbildung sind sehr gefährlich und führen in der Regel nach Monaten bis Jahren zum Tode.



17. Frisches Granulom. Im Zentrum Kapillare, einzelne Epitheloidzellen, viele Lymphozyten.



18. Perikapilläre lymphozytäre Infiltrate.

14.2. Organmanifestation

Häufig (Stegmann 1979) erkrankt das retikulo-histiozytäre System. Der M. Boeck manifestiert sich, je nach Anteil des mesenchymalen Gewebes, in verschiedenen Organen in unterschiedlicher Häufigkeit. Klinisch (Scheid 1980) beginnt die Allgemeinerkrankung meist in den Lymphknoten. Beinahe immer sind die des Hilus beteiligt, sehr häufig sind die Lungen, Leber und Milz, seltener Haut, Augen, Knochen und Speicheldrüsen befallen. Auch die Muskeln und das Nervengewebe können einbezogen werden.
Bei 5-7 % der Sarkoidosepatienten (Tab. 14) kann mit Neuro-Semiologie gerechnet werden. Nach Silverstein (1964) und Goodson (1960) bezieht sich die neurologische Manifestation auf das craniale, periphere und das zentrale Nervensystem (Cerebrum, Rückenmark, Meningen).
Das allgemeine Erscheinungsbild der Neurosarkoidose (Jefferson 1952) zeigt, daß kein Teil des Nervensystems immun ist. Die häufigsten Sarkoidose-Läsionen treten in den Hirn- und peripheren Nerven auf. Weniger häufig ist die Beteiligung des ZNS. Ein isolierter Befall des zentralen Nervensystems ist bisher nur in 18 Fällen, diffuse oder umschriebene, (tumorartige Miningomyelo-encephalitis, bekannt worden. (Zemann 1971).
Douglas (1973) fand bei einer Auswertung von 500 Sarkoidosefällen 6 Patienten = 1,2.% mit ZNS-Läsionen. Ähnliche Zahlen sind von Silverstein (1965) bekannt, der bei 450 Sarkoidose-Patienten 18 Fälle = 4 % mit Neurosarkoidose und 6 = 1,33 % mit ZNS-Beteiligung ermittelte. Herring und Urich (1969) stellten hingegen bei 147 Sarkoidose-Patienten, 9 Fälle = 6,1 % mit ZNS-Läsionen fest.

Auswertung Tab. 12

Benennung	Neuro-Sarkoidose															Σ	Mit.
Spalte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Alter ab	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75		
Männer		2	5	14	15	17	7	6	4	3	5	-	1			79	6.07
mittl. Alt		13	17.8	22.8	26.8	31.6	37	41.2	46.8	51.3	57.4	-	66				32.6
Frauen	1	2	2	8	12	14	12	5	8	12	7	2	1	-	1	87	5.8
mittl Alt	6	12.5	17.5	22.6	27.1	31.1	36.9	42.0	46.0	52.0	57.3	61	66	-	78		37.9
Summe	1	4	7	22	27	31	19	11	12	15	12	2	2	-	1	166	11.06
mittl. Alter	6	12.75	17.65	22.8	26.9	31.35	36.95	41.6	46.4	51.65	57.35	61	66	-	78		354

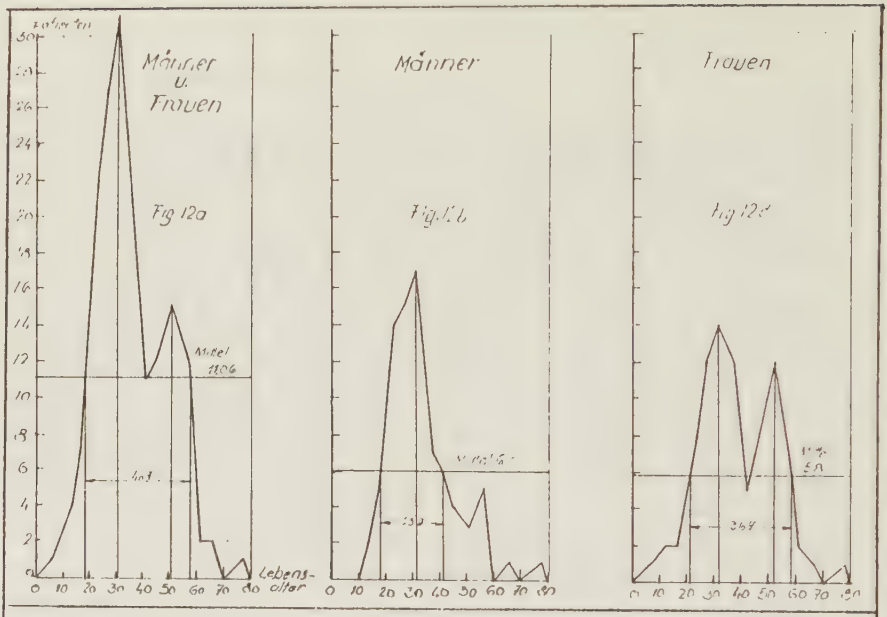
Benennung	ZNS-Sarkoidose															Σ	Mit
Spalte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Alter ab	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75		
Männer			4	9	12	13	4	5	2	2	1	-	1			53	44
mittl. Alter			17.5	22.8	27.3	31.8	37.8	41.2	45.5	50.5	55		66				37.8
Frauen	1		1	3	7	5	5	3	2	6	1	1	1		1	37	2.3
mittl. Alter	6		17	23.3	27.8	31.4	37.0	42.3	47.0	52.3	55	61	66		78		38.5
Summe	1		5	12	19	18	9	8	4	8	2	1	2		1	90	5.6
mittl. Alter	6		17.4	23.0	27.5	31.7	37.3	41.6	46.3	51.9	55.0	61	66		78		346

Zusammenfassung

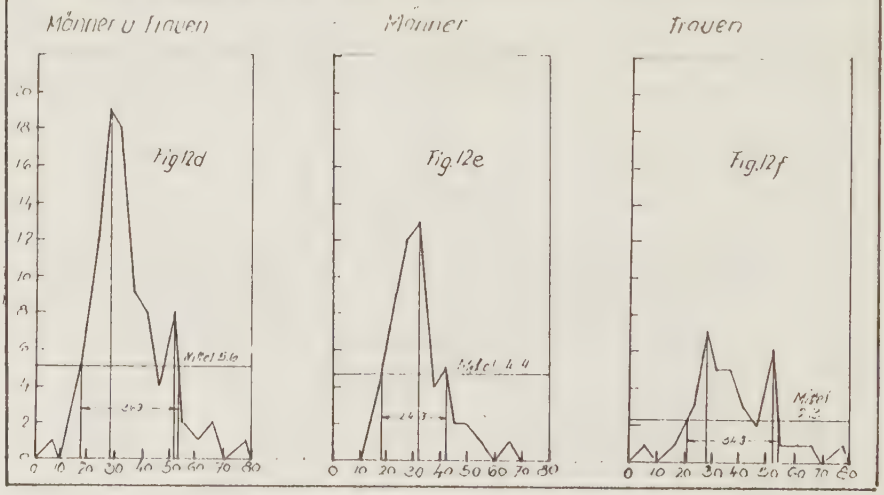
Benennung	Neuro-Sarkoidose				ZNS-Sarkoidose			
	M.+Fr.	Männer	Frauen		M.+Fr.	Männer	Frauen	
Patienten	166	99	87		90	53	37	
bei Erkr. Alter	18-58	18-41	22-53		18-54	18-42	21-55	
Zeitspanne	40 J.	23 J.	36 J.		36 J.	24 J.	34 J.	
Häufigk. Gipf.	1	2	1	1 | 2	1	2	1	1 | 2
Lebensalter	31.4	51.7	31.6	31.1 | 52	27.5	51.9	31.8	27.8 | 52.3
mittl. Alter	35.4		32.6	37.9	34.6		31.8	38.5

Anlage 1

Neuro-Sarkoidose



ZNS-Sarkoidose



Anlage 2

14.03. Manifestationsalter

Das bevorzugte Manifestationsalter gibt Zemann (1971) zwischen dem 3. und 4., James (1964) und Stegmann (1979) zwischen dem 3. und 5. Lebensjahrzehnt an.
Bei der Auswertung der Tab. 12 (Zusammenstellung von 166 Sarkoidose-Patienten aus der Literatur mit Neuro-sarkoidose, davon 90 Fälle = 54,2 % ZNS-Mitbeteiligung) ergab sich:

1. Neurosarkoidosa: (Anlage 1 und 2)

166 Patienten: 79 Männer (M) = 47,5 %
87 Frauen (Fr)= 52,5 %

im Alter von:

13-66 Jahren (M)	mittl. Alter	32,6 J.
6-78 Jahren (Fr)	mittl. Alter	37,9 J.

Bevorzugtes Erkrankungsalter:

Männer: von 18 - 41 Lebensalter (LA)

Frauen: von 22 - 58 Lebensalter (LA)

Bei den Frauen tritt neben dem Häufigkeitsgipfel im mittl. Lebensalter von 31,1 Jahren ein zusätzlicher im mittl. Lebensalter von 52,0 Jahren auf.

Im Alter von 30 - 40. Lebensjahr ist ein starkes Absinken der Erkrankungshäufigkeit feststellbar, die aber dann bis zum zweiten Gipfel wieder ansteigt. (Anlage 2,Fig 12 c)

Die Männer weisen einen ausgeprägten Höhepunkt im mittleren Lebensalter von 31,6 Jahren auf, gefolgt von einem steilen Abfall bis zum mittleren 52. LJ. Auch hier tritt anschließend ein geringfügiger Anstieg bis zum mittl. 57 LJ. auf. (Anlage 2, Fig. 12 b)

2. ZNS-Sarkoidose: (Anlage 1 und 2)

90 Patienten 53 Männer = 58,9 %
37 Frauen = 41,1 %

im Alter von
16 - 66 Jahren (M) mittleren Alters 31,8 Jahre
6 - 78 Jahren (Fr) mittleren Alters 38,5 Jahre
Bevorzugtes Erkrankungsalter
(M) vom 18 - 42 LJ.
(Fr) vom 21 - 55 LJ.
Häufigkeitsgipfel:
(Fr) mittl. LA: 27,8 J.
(Fr) mittl. LA: 52,3 J.
(M) mittl. LA: 31,8 J.
Die Dauer des bevorzugten Erkrankungsalters ist demnach bei den Frauen um etwa 10 Jahre länger als bei den Männern. Bemerkenswert ist ein zweiter Häufigkeitsgipfel im mittl. Lebensalter von 52 Jahren bei den Frauen. (Anlage 2, Fig. 12 d-f)

Mc Covern und Mecritt stellten 1963 bei 113 Kindern 7 % ZNS-Befall fest. ZNS-Sarkoidose (Delany 1977) tritt im allgemeinen in der Frühphase der Krankheit auf, während das periphere Nervensystem und die Skelettmuskulatur mehr im chronischen Stadium erfaßt werden.

14.4. Pathologisch-anatomischer Befund

14.4.1. Bronchus

Die Beteiligung der Bronchien hat einen hochbedeutsamen Platz in der Sarkoidose; sie ist häufig in etwa 50 % aller Fälle zu irgend einem Zeitpunkt der Erkrankung nachzuweisen. (Turiaf u. Mit. 1963).

Die Bronchussarkoidose lokalisiert sich vorwiegend in den Haupt- und Lobärbronchien, während die Segmentostien normal oder nur wenig alteriert sind. (Lemoine und Mit. 1973) Der Prozeß kann auch die Segmentbronchien und Bronchiolen erfassen und sich bis in das Lungenparenchym erstrecken. Die allmählich entstehende peribronchiale Fibrose führt zur Parenchymschädigung als Folge des völligen Bronchusverschlusses (Brun u. Viallier 1950).
Bei anscheinend normaler Bronchialschleimhaut bzw. wenig ausgeprägten Veränderungen bestehen keine Beschwerden von Seiten der Lungen (Dyspnoe oder Schmerzen). Dies gilt für die meisten radiologisch gesichterten Sarkoidosefälle. Wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Ausdehnung der submukösen Granulombildung, besonders im Bereich der Karina, ist ein trockener, u. Umständen sehr hartnäckiger, selten quälender Husten das häufigste Symptom. Geringfügige Hämoptysen und spärliches, glasig schleimiges Sputum sind nicht ungewöhnlich. In diesem Fall ist eine absolute Indikation zur Bronchoskopie gegeben.
Von Mitchell (1977) wird beschrieben, daß bei 26 Patienten mit Verdacht auf Sarkoidose die Bronchoskopie nur in 21 Fällen nicht-verkäsende Granulome erbrachte. Bei 2 der übrigen 5 Patienten konnte eine Tuberkulose, bei einem weiteren eine Sarkoidose diagnostiziert werden, bei einem anderen fanden sich multiple Embolien, der letzte war gesund.
Der Nachweis nicht-verkäsender Granulome in 21 Fällen, ist keine Garantie dafür, daß bei größeren Gewebsproben, oder bei anderen Entnahmeorten, Verkäsungen, Mykobakterien oder andere, Granulome verursachende Organismen nicht anzutreffen gewesen wären.
Nach Roethe (1980) u. Mit. hängt die Treffsicherheit bei

Bronchoskopien für die richtige Diagnose ab von:
1) Zahl der Einzelbiopsien und
2) vom Stadium der Krankheit.
Durch 10 PE's auf Ober- und Unterlappen eines Lungenflügels verteilt, kann bei Stadium I die Treffsicherheit beachtlich vergrößert werden. Für Stadium II und III läßt sie sich bei 10 PE's aus den radiologisch am stärksten infiltrierten Lungenlappen bis über 95 % erhöhen. (Seeliger u. Mit., 1980) konnten mit Hilfe der Bronchoskopie Sarkoidoseknötchen mit einer Trefferquote von 91 % bestätigen. Nur bei 62 % der Fälle war auch die Bronchialschleimhaut befallen, wobei gebündelte und geschlängelt verlaufende Gefäße einen guten Hinweis bilden. Die charakteristischen bräunlichen Knötchen und weißlichen Plaques der Sarkoidose sind jedoch selten zu sehen. Massive tödliche Hämorrhagien sind von Reed u. Mit. (1964), Fasske (1975) beschrieben worden. Stenotische Prozesse können mit einer obstruktiven Symptomatik einhergehen.

14.4.2. Lunge

Die Lungensarkoidose (Böttger 1982) steht am Anfang der Pathogenese der generalisierten Erkrankung " Sarkoidose ". Sie ist ihre Früh- wahrscheinlich sogar Erstmanifestation, kann aber auch am Ende der Erkrankung auftreten. Das kardiorespirative Versagen ist die häufigste Todesursache bei Sarkoidose überhaupt.
Die Inzidenz der intrathorakalen Sarkoidose wird mit 88 - 92 % angegeben, die der Beteiligung der Lungenparenchyms mit 41 - 46 %. Jeder Abschnitt der Lunge kann befallen sein, bevorzugt werden oft die Mittellappen.
Mit Ausnahme der miliaren Läsionen (i. Durchmesser 3 mm) sind die nodulären (i. Durchmesser 1 - 2 cm) und konglo-

meratähnlichen (i. Durchmesser 2 cm und mehr) Veränderungen nicht diffus über die ganze Lunge verteilt. Sie sind besonders auffallend in Beziehung zu den Septen, den Bronchien, den Blutgefäßen und der Pleura. Die miliaren Herde können unabhängig von diesen Strukturen vorkommen, es finden sich aber immer auch Knoten und Konglomerate.
Im allgemeinen gilt auch für die Lungen: Die Diskrepanz zwischen Geringfügigkeit subjektiver Beschwerden und dem Schweregrad objektiver Befunde ist für den Kliniker ein charakteristisches Sarkoidosemerkmal. Starke Müdigkeit wird praktisch allgemein beobachtet. Aber nur etwa 20 % aller Kranken wurde wegen Beschwerden seitens der Atemorgane erfaßt. (James u. Mit. 1976) Der Einzelverlauf der Lungensarkoidose kann nicht vorausgesagt werden. In manchen Fällen bildet sich ein Lungenbefund innerhalb weniger Wochen zurück. Andererseits wechseln Remissionen und Exacerbationen über Jahre hinweg ab, ohne daß sich der Patient beeinträchtigt zu fühlen braucht. Die Mortalität der intrathorakalen Sarkoidose ist etwa 4 mal so hoch, wie die der Gesamtbevölkerung (Viskum u. Thygesen 1972).

14.4.3. Hilus-Lymphknoten

Die Beteiligung der Lymphknoten (Reisner 1944) ist der auffallendste und konstanteste Befund bei der Sarkoidose. Die Inzidenz (Böttger 1982) kann mit Bezug auf alle Lymphknoten des Körpers zu 100 % angesetzt werden, insbesondere sind die intrathorakalen so gut wie immer beteiligt. Statistisch wird diese Zahl nie erreicht, weil nicht alle Lymphknoten des Körpers untersucht werden können, und weil Granulome in der Lage sind, völlig zu verschwinden. Vom hyalinen oder narbigen Restbefund läßt sich dann die Genese nicht mehr mit Sicherheit ablesen.

Wurm (1969 - 1971) wies noch darauf hin, daß die Lymphome ganz zu Beginn der Erkrankung ihr Maximum an Größe erreichen. Im Falle der spontanen Regredienz werden sie nach der Erfassung meist kleiner, bilden sich oft in Wochen, zuweilen erst nach Jahren zurück.
Sie bleiben klinisch ohne Symptome, funktionell ohne Einschränkung bis in die Stadien II und III. Die Lymphome lassen sich später von der massiven Parenchymbeteiligung nicht mehr sicher, auch nicht tomographisch abgrenzen (Sommer 1973). Böttger (1982) stellte ebenso wie Sommer (1973) fest, daß es oftmals im Augenblick der spontanen Rückbildung der Hiluslymphknoten zur Ausbreitung in der Lunge kommt. Mit anderen Worten, die für Stadium I typischen Lymphome bilden sich beim Übergang in das Stadium II a, unter Bevorzugung der zentralen Partien (Linding 1957) zurück. (Stad. II a = retikuläre Zeichnung, feinst netzförmig, oder grobmaschig oder auch intensive, dichte retikuläre Infiltrierung.)
In den meisten Fällen, der als lymphogen angesehenen Ausbreitung ist der pathologische Befund parahilär besonders auch in den Mittel- weniger in den Unterfeldern, deutlicher ausgeprägt.
Wurm u. Mit. (1958) fanden einen Lokalisationszusammenhang zwischen den intrapulmonalen Herden und den entsprechenden regionalen Lymphknoten, aber nur für die lymphogene Ausbreitung der Lungenerkrankung. Für die hämatogenen Formen " Stadium II b (miliare Fleckschatten) besteht ein solcher Zusammenhang nicht.

14.4.4. Leber,Milz

Die Leber ist neben den Lymphknoten und der Lunge das am häufigsten in den Krankheitsprozeß der Sarkoidose

einbezogene Organ (Böttger 1982).
Shay u. Mit. (1951) konnten 76,2 % leberbioptisch bestätigen, Mitchell (1977) spricht von einer Beteiligung der Leber mit 63 %. Ein isolierter Befall der Leber ließ sich bis jetzt nicht feststellen.

Klinisch unterscheiden sich 2 Gruppen:
1. Beteiligung der Leber bei Sarkoidose. Trotz einiger intrahepatischer Granulome oder vereinzelter weißlichgelber, etwa stecknadelkopfgroßer subkapsulärer Herde, minimale Befunde ohne Krankheitswert.
2. Die eigentliche Lebersarkoidose mit zahlreichen, größeren, schließlich grobknotigen Herden und Neigung zur Konfluenz, die die ganze Leber durchsetzen können und klinisch relevant sind. Die weitere Entwicklung führt zur Fibrose, ob auch zur Zirrhose erscheint möglich, ist jedoch umstritten.
In den weitaus meisten Fällen bleibt die Beteiligung der Leber bei Sarkoidose völlig stumm. Bei ausgedehnterer Erkrankung der Lebersarkoidose treten Mattigkeit, Ermüdung, Erbrechen, Völlegefühl, Oberbauchschmerzen rechts und Subikterus in Erscheinung. Die Prognose ist im allgemeinen gut. Das Krankheitsbild ändert sich entscheidend und wird ungünstig bei ausgeprägter Lebersarkoidose beeinflußt (Böttger 1982).
Die Milz ist wohl regelmäßig an der Sarkoidose beteiligt. Nach Autopsiestatistiken ist der Befall fast so hoch wie bei der Leber. (63 % nach Longcope und Freimann (1952), 68 % nach Freezen (1952). Die Symptomatik der Milzsarkoidose ist wenig ausgeprägt. Meist besteht nur eine Splenomegalie, die bei weiterem Anwachsen zur Ruptur führen kann.
Die Milz kann auch sekundär bei einer Lebersarkoidose mit portaler Hypertension in Mitleidenschaft gezogen werden.

Es wurde daher die Forderung aufgestellt, bei jeder Hepatosplenomegalie bei Sarkoidose nach Oesophagusvarizen zu suchen (Cheitlin u. Mit. 1960).
Es ist unentschieden, ob gelegentlich berichtete hämolytische Anämien (Erstbeschreiber Crane u. Zetlin 1945, Leitner 1949) oder Thrombozytopathien (Erstbeschreiber Jersild 1938, Bruschi u. Howe 1950 u. a.) mit der Milzsarkoidose zusammenhängen, Ausdruck der splenogenen Markhemmung sind und eine Splenektomie rechtfertigen.

14.4.5. Herz,Gefäße

Die Herzsarkoidose mit der Gefahr eines akuten Herzversagens ist zwar nicht gewöhnlich, aber weit davon entfernt selten zu sein und wird sicher häufig übersehen. Offenkundige Merkmale des Syndroms der Sarkoidose sind anscheinend zu wenig bekannt. (Fleming 1974) Die Herzbeteiligung schwankt zwischen 5,1 bzw. 13 % (Mayock u. Mitarbeiter 1963) bei 145 Patienten aus eig. Krankengut und 683 Fällen aus Sammelstatistik. Nach Porter (1960) scheint das jugendliche Erwachsenenalter bevorzugt zu sein. (Durchschnittsalter 35 Jahre (18 - 55 Jahre) bei 33 Todesfällen an Myocardsarkoidose).
Das Herz kann dabei in zweifacher Weise (Böttger 1982) beteiligt sein:

1) als chronisches Cor pulmonale bei sarkoidosebedingter Lungenfibrose
2) als in den granulomatösen Entzündungsprozeß einbezogenes Organ mit Beteiligung der Gefäße.

Pathologisch-anatomisch können alle Herzstrukturen befallen sein. Die Intensität hängt ab von einzelnen, über das ganze Myocard verstreuten mikroskopisch kleinen, derben Granulomen. Sie bleiben symptomlos, oder führen durch ausgedehnte Infiltrationen der Muskulatur beider Ventrikel

mit großen Massen sarkoidösen Gewebes zum Tode (Longcope und Freimann 1952).
Granulomatöse Endo- und Perikarditiden kommen vor (Nickerson 1937, Vogt 1949, Laroche 1955), Perikardergüsse sind sehr selten. Die Koronargefäße bleiben anscheinend meist frei.
Zur topographischen Verteilung schrieb schon Schaumann (1936): Granulome sind den Blutgefäßen benachbart. Es kommt zur Verdickung der Gefäßwände, Media und Adventitia werden aufgesplittert. Die Intima bleibt lange intakt, Thrombosen sind selten. Es folgt eine Gefäßobstruktion und letztlich ist nur noch das elastische Gefäßskelett vorhanden.
Dieser Ablauf gilt für alle Gefäßregionen des Körpers, die pathogenetische Ausdeutung bleibt einstweilen hypothetisch. Von Kissmeyers (1932) wird hierzu vermutet, daß sich ein perivaskuläres lymphozytenhaltiges Exsudat allmählich organisiert. Nach einer Formulierung Uehlingers (1955) bilden sich so " kettenförmig aneinandergereihte miliare Granulome" und im weiteren resultiert unter Gefäßverschluß eine perivaskuläre Fibrose. Ausgedehnte derartige Veränderungen, in welchem Organ auch immer, führen zu schweren klinischen Erscheinungen.

14.5. Nervensystem

14.5.1. Kraniale und periphere Nerven

Neuritis optica (Jefferson 1952) oder papillitis ophthalmoplegica ext. Anomalien der Pupille, Trigeminusläsionen, Facialisparesen, Geschmacksverluste, Schwäche oder Lähmung des Palatums oder Pharynx, der Stimmbänder oder der Zunge kommen allein oder in den verschiedensten Kombinationen vor und sind im allgemeinen vorübergehender Natur. Zweifellos tritt die Lähmung des N. facialis am häufigsten auf. Bemerkenswert oft wird er beidseitig, mehr oder weniger gleichzeitig, od. in kurzen zeitlichen Abständen betroffen. An den Extremitäten können die Reflexe gelegentlich, meist vorübergehend, abgeschwächt oder aufgehoben sein. Die Erscheinungsformen lassen manchmal auf periphere Nervenschäden oder radikuläre Befall oder auf beides vermischt schließen.
Die beteiligten Nerven (Kömpf 1976) werden als knotig verdickt, tastbar beschrieben. (Mazza 1908, Boeck 1916,

Heerfordt 1909) Im Falle von Mazza (1908) konnte die Läsion der Nerven durch epitheloidzellige Granulome nachgewiesen werden. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist signifikant verringert und als Hinweis auf eine Markscheidendegeneration anzusehen. Als Ursache der Läsionen im Rahmen einer Boeck'schen Sarkoidose (peripher und zentral) sind nach Alajouanine et al. (1958) zwei Mechanismen möglich:

1) direkte Läsion der Strukturen durch epitheloidzellige Granulome
2) degenerative Läsionen mit fokaler oder auf- bzw. absteigender Demyelinisierung, wobei aufgrund der histologischen Untersuchung pathogenetisch für diesen zweiten Mechanismus ein Befall der kleinen Gefäße zu diskutieren ist. (Kömpf 1976)

Im Abdomen können dumpfe unklare Schmerzen, Dysästesien in Erscheinung treten. Alle diese Manifestationen der peripheren Neuropathie, seien sie lokalisiert oder disseminiert, sind Begleit- oder Nachfolgeerscheinungen von Läsionen der Hirnnerven. Sie können auch unabhängig von ihnen auftreten. Die Entwicklung von zusätzlichen neurologischen Symptomen im weiteren Krankheitsverlauf, während andere verschwinden, ist nicht ungewöhnlich.

14.5.2. Zentrales Nervensystem

Ist das ZNS beteiligt, kann es durch diffuse granulomatöse Leptomengitis, im allgemeinen an der Basis des Cerebrums, befallen werden.

Eventuell tritt auch eine diffuse perivaskuläre Infiltration innerhalb des Gehirns in Erscheinung. Es können sich eine akute oder chronische Meningo-Encephalitis oder eine Meningo-Myelitis entwickeln, die Dura mater durch tumorähnliche Massen affektiert werden, oder sich ein Hydrocephalus int. ausbilden (Höök 1954). Die reine meningitische und die

ausschließlich encephalitische Form ist selten. Es lassen sich vorwiegend disseminierte und umschriebene Formen unterscheiden. Symptome, falls sie vorhanden sind, treten in erster Linie als Funktionsstörungen in Erscheinung. Wenn sich die miliaren harten Knötchen oder Sarkoide in größerer Anzahl sammeln, so tendieren sie dazu, das normale Gewebe zu verdrängen oder zu zerstören. (Langcope 1941) Beim Nervengewebe kann diese örtliche Zerstörung zu einer Sekundärdegeneration der Nervenstränge führen. Das anliegende Nervengewebe reagiert auf die Reizung durch Gliose, durch Wucherung von reaktiven Astrozyten und Gliafaserbildung (Askanazy 1952) Die einzelnen Knötchen scheinen sich nicht zu vergrößern, sondern nur ihre Anzahl zu vermehren und große perlgraue halbdurchsichtige, feste Massen zu produzieren. Durch einen Fibrose- und Hyalinisierungsprozeß heilen sie sich selbst. Histologisch ergibt sich, als Ganzes gesehen, eher das Bild einer Wucherung als das einer Entzündung (Langcope 1941). Im allgemeinen führt die Störung der zerebralen Funktionen zu einer Vielfalt von Erscheinungsformen (Scheid 1980). Alle Schweregrade und Ausgestaltung körperlich begründeter Psychosen können dabei vorkommen. Die Erscheinungen werden durch die besondere Lokalisation der granulomatösen Encephalitis bestimmt. Wegen des bevorzugten Befalles der basalen, periventrikulären Gebiete entwickelt sich mit - unter eine diencephal-hypophysäre Symptomatik, vor allem ein Diabetes insipidus (20-25 % bei Colover 1948). Generalisierte epileptische oder fokale Anfälle (Jackson-Anfälle), motorische oder sensorische Halbseitenlähmung, Skotome, Sprachstörungen, cerebrovaskuläre Insuffizienz, Persönlichkeitsveränderungen, cerebellarer Nystagmus und Ataxie, oder extrapyramidale Störungen vom quasi Parkinson-Typ treten in Erscheinung. Den Bereich der Glandula pituitaria scheinen

die Sarkoidläsionen besonders zu bevorzugen. Manchmal sind Erbrechen, Kopfschmerz und Papillenödem anzutreffen, Neoplasmen werden im supratentorialen Raum oder der hinteren Schädelgrube simuliert. Der Befall des Hirnstammes oder des Rückenmarkes geschieht in einer Weise, die eine degenerative Krankheit oder die Kompression durch einen Tumor vermuten lassen.
Bei Beteiligung des Rückenmarkes werden mehr oder minder typische Querschnittssyndrome beobachtet. (Scheid 1980). Nicht in allen Fällen ist der Liquor verändert. Häufig werden aber eine mäßige Zellvermehrung und eine durchwegs bescheidene Erhöhung des Eiweißgehaltes angetroffen. Auch eine Verminderung des Liquorzuckers soll nicht selten vorkommen (Gaines und Mit. 1970 (Siehe auch Tab. 24)
Die Sarkoidose des Nervensystems insgesamt, sei sie kranial oder spinal, zeigt nicht den für periphere Läsionen kennzeichnenden Heilungstrend. Sie neigen entweder dazu gleich zu bleiben oder zu exacerbieren. Auf jeden Fall fehlen kaum Anzeichen für Begleiterscheinungen von Nervenerkrankungen (Jefferson 1952).

14.5.3. Meningo-encephalitischer Befall und Ausbreitung.
Es ist nicht bekannt, auf welchem Weg des Nervensystem infiziert wird, wenn es sich überhaupt um eine Infektion handelt.
Die hohe Inzidenz der Sarkoidose in den Augen und im Gebiet des Hypothalamus deutet auf eine kontinuierliche Ausbreitung über die Orbita hin. Wenn andere Teile des Gehirns oder des Rückenmarkes beteiligt sind, erscheint die hämatogene Aussaat wahrscheinlich. Im Cerebrum selbst breitet sich die Krankheit über die perivaskulären Räume und durch direkt von den Meningen in die Septen einwachsende Granulome aus. Nach Untersuchungen autoptisch verifizierter Fälle (Essellier 1951) kommen meist

perivaskuläre (Vogt 1949) diffus disseminierte Ausbreitungsformen vor. Von Essellier (1951) wird darauf hingewiesen,

daß die älteren Veränderungen gewöhnlich in den Meningen, die jüngeren dagegen im Cerebrum angetroffen werden. Das entspricht der Ausbreitungsform chronischer Meningopathien. Die Fälle mit intracerebraler perivaskulärer Einzelherdbildung sprechen dafür, daß neben einer meningo-encephalitischen Ausbreitung, auch eine metastatische über den Blutweg in Frage kommt. Kontinuierliche und disseminierte Ausbreitung können im selben Falle nebeneinander vorkommen. Wie der Prozeß in die Meningen gelangt, ist nicht sicher bekannt. Jedoch deuten die häufigsten Kombinationen mit sarkoiden Granulomen in Augen, Parotis, Nasen- und Rachenraum und Tonsillen auf eine lymphogene Ausbreitungsform i. dieser Region h
Ullerich (1946) weist darauf hin, daß der fast immer doppelseitige Befall der Uvealtrakte nicht allein mit einer hämatogenen Aussaat erklärt werden kann. Vielmehr müssen dabei auch trophisch-nervöse Einflüsse eine Rolle spielen.

15.0. Sarkoidose der Pat. Th.Th. geb. 11.02.25, gest. 3.10.80.

15.1. Allgemeines

Der Fall einer 55-jährigen Patientin ist deswegen von besonderem Interesse, weil die Veränderungen des ZNS ausgedehnter waren, als aufgrund der klinischen Erscheinungen anzunehmen war.
Die adipöse Patientin wurde wiederholt, zunächst wegen Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, allgemeiner Schwäche, Schwindelgefühl, Appetitlosigkeit, mit Gewichtsverlust und erheblicher Rückenschmerzen stationär eingewiesen. Später kamen Verwirrtheit, zeitliche und örtliche Desorientiertheit und multiple apoplektische Insulte hinzu.

15.2. Pathologisch-anatomischer Befund

15.2.1 Hilus

Die Untersuchungen des Städt. Krankenhauses Landshut bei der Einweisung 1977 lassen am Hilus noch keine vergrößerten

Lymphknoten erkennen. Die Thorax-Röntgenaufnahme im Frühjahr 1978 zeigt den rechten Hilus kompakt und stärker vorspringend als den linken. Vergrößerte Lymphknoten sind beim Tomogramm im oberen Mediastinum rechts und beiderseits um das Bronchialsystem zu erkennen. Die hilären und mediastinalen Lymphome können bei der Röntgen-Thoraxaufnahme im August 1978 nicht mehr festgestellt werden. Über die mögliche Rückbildung von Lymphomen hat sich Wurm (1977) geäußert (siehe Ziff. 14.4.3). Die Hiluslymphknoten haben jedoch nach dem Sektionsbefund ihre regelrechte Struktur weitgehend verloren, zeigen im Zentrum ausgedehnte Narbenzüge mit Anthrakosepigmenteinlagerungen im zellarmen, fast völlig hyalinisierten Narbengewebe. Am Rande dieser Strukturen sieht man Granulome, die mehrkernige Langhans'sche Riesenzellen, Epitheloidzellen und Lymphozyten enthalten.

Bei der Röntgen-Thorax-Aufnahme vom August 1978 konnten hiläre und mediastinale Lymphome - aus welchen Gründen auch immer - nicht mehr festgestellt werden. Unabhängig davon, muß für die Betrachtung des Krankheitsbildes der Sektionsbefund von 1980 ausschlaggebend sein, der eindeutig den sarkoidösen Befall der Hiluslymphknoten aufzeigt.

Garland (1947) bemerkte als erster, daß Lymphome am Hilus beiderseits und im oberen Mediastinum rechts geradezu "sarkoidosespezifisch" sind. In diesem Zusammenhang sei auf die Ausführungen von D.J. Hendrick u. Mit. (1976) hingewiesen, in denen zwischen vergrößerten Lymphknoten des Hilus und Oberbauch- bzw. Rückenschmerzen ein ursächlicher Zusammenhang gesehen wird.

Bei 6 Sarkoidosepatienten im Churchill Hospital Oxford, die ebenso über Oberbauchbeschwerden und Rückenschmerzen geklagt hatten, schieden als Ursache für die Schmerzen Veränderungen am Herzen, an der Pleura, am Pericard oder der Speiseröhre aus. Auch wurde keine Arthralgie oder Arthritis oder degenerative Wirbelsäulenveränderungen festgestellt.

Alle Patienten hatten während der akuten oder subakuten Phase ihrer Krankheit vergrößerte Hiluslymphknoten. Sie scheinen daher der wesentliche Faktor für die Schmerzen zu sein. Diese Auffassung wird auch durch den Scadding's report 1967 unterstützt, wonach die Oberbauchbeschwerden von 2 Patienten auf vergrößerte Sarkoidose-Lymphknoten zurückzuführen sind. Unsere Patientin wurde von 1977 bis zu ihrem Tode 1980 immer wieder wegen Oberbauch- und Rückenschmerzen unbekannter Genese in Krankenhäuser eingeliefert. Die Vermutung liegt daher nahe, daß auch hier ein Zusammenhang zwischen diesen Schmerzen und der Vergrößerung der sarkoidösen Lymphknoten besteht. Es sei jedoch auch vermerkt, daß heftige Oberbauchbeschwerden unter Umständen bei Encephalitis auftreten können (Pschyrembel 1972).

15.2.2. Bronchus

Die Bronchoskopie 1978 im Zentralkrankenhaus Gauting ergab eine ausgeprägte Tracheitis, verdickte und stenosierte Ostien und eine massive, produktive Tuberkulose.
Auch der Tuberkulin-Test war positiv. Wurm (1977) verweist jedoch darauf, daß nur 40 % der Sarkoidose-Patienten tuberkulin-negativ reagieren. Obwohl der Röntgenbefund des Zentralkrankenhauses Gauting für eine Bronchustuberkulose nicht typisch zu sein schien, blieb es bei der Diagnose.

15.2.3. Lunge

Die Aufnahme-Untersuchung des Krankenhauses Landshut 1977 ergab im Röntgen-Thoraxbild keine frischen pulmonalen Infiltrate. Eine auffallende Pleuraschwiele rechts, spezifische Narben in den beiden Spitzen, eine bogenförmige Verdrängung der Trachea nach links durch eine Struma nodosa waren erkennbar. Eine Verbreiterung des Mediastinums und die verkalkte Struma führten zur Verdrängung und Einengung der Trachea auf Bleistiftstärke.

Die Bronchien waren frei und im Lungenszintigramm keine Auffälligkeiten zu sehen (1978). Bei der Einlieferung im April 1979 in das Krankenhaus Mallersdorf stellte man erstmals indurativ-zirrhotische Veränderungen in beiden Oberfeldern mit Hilusraffung links und rechts fest. Die radiologische Untersuchung des Krankenhauses Landshut vom Mai 1979 bestätigte diese Ergebnisse nicht, brachte lediglich pleuropericardiale Adhäsionen rechts basal zu Tage. Auch die Verbreiterung des oberen Mediastinums (1978) war nicht mehr sichtbar.
Nach dem Sektionsbefund 1980 der Lunge sieht man jedoch in der Umgebung der Bronchien entzündliche Infiltrate und Narbenzüge, in denen gelegentlich Histiozyten und einzelne mehrkernige Riesenzellen nachzuweisen sind. Es finden sich keine echten Granulome und keine Einschmelzungsherde oder Verkäsungen. Der Befundwandel (Wurm 1977) der Sarkoidose unterliegt einer pathognomischen Gesetzmäßigkeit. Die Vielgestaltigkeit zeigt oft Befunde, die am Einzelbild von der Lungentuberkulose nicht zu unterscheiden sind; sie lehrt aber auch, daß frühere Krankheitsbegriffe wie tuberkulöser Rheumatismus, chronische Hilustuberkulose, chronisch produktive Lungentuberkulose als Erscheinungsbilder der Sarkoidose aufzufassen sind. (Böttger 1982)
Auch in unserem Fall gilt, war Wurm und Mitarb. (1965) als Erfahrung zahlreicher Kliniker zusammenfaßten: "Die Diskrepanz zwischen subjektiven Beschwerden und dem Schweregrad objektiver Befunde ist ein charakteristisches Sarkoidosemerkmal."
Die Patientin wurde nie wegen Beschwerden seitens der Atemorgane in den verschiedenen Krankenhäusern aufgenommen oder behandelt.

15.2.4. Leber,Milz

Bei unserer Patientin hat bereits 1978 eine Leberblindpunktion Hinweise auf einen M. Boeck der Leber mit einer mäßiggradigen

Leberzellverfettung ergeben. Die Laparoskopie im Krankenhaus Mallersdorf im April 1979 ergab keinen Anhalt für eine Sarkoidose. Es zeigten sich lediglich ausgedehnte Verwachsungen im Bereich der Leber, eine erheblich vergrößerte Milz mit feingranulierter Oberfläche und mehrere Einkerbungen am medialen Rand. Hinweise auf einen Tumor waren nicht vorhanden.
Der Sektionsbefund bestätigte den sarkoidösen Befall der Leber und der Milz. Innerhalb der einzelnen Leberläppchen und in einzelnen portalen Feldern fanden sich Granulome aus Lymphozyten, Epitheloid- und Riesenzellen. Die Follikel der Milz (Bild 2) waren eher klein, aber ebenfalls mit oben genannten Zellen durchsetzt. Bei unserer Patientin bestand kein klinischer Verdacht auf eine Erkrankung der Leber und Milz.

15.2.5. Herz

Die Autopsie zeigte ein regelrecht aufgebautes Myocard, das einzelne epitheloidzellige Granulome mit Riesenzellen und Lymphozyten enthielt (Bild 1).
Ein Großteil der Herzsarkoidosefälle wird erst durch Autopsie entdeckt. Im allgemeinen kann Sarkoidose des Herzens zu Lebzeiten nur dann diagnostiziert werden, wenn sie auch in anderen Organen nachgewiesen ist. Erst wenn die Granulome des Myocardgewebes schon soweit angegriffen oder durch sarkoide Massen ersetzt haben und Herzrhythmusstörungen auftreten, werden sie in der Regel als Symptome der Sarkoidose in die Diagnose mit einbezogen. Auch unsere Patientin klagte nie über cardiale Beschwerden.
Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß Lunge, Leber, Milz und Herz keine Symptomatik zeigten, die auf den Befall durch Sarkoidose hingewiesen hätte.

15.3. Zentralnervensystem

15.3.1. Pathologisch-anatomischer Befund

In unserem Fall kam es überwiegend zu der meningo-encephalitischen Form der Sarkoidose mit perivaskulären (siehe Bild 7) und direkt von den Meningen in die oberen Rindenschichten einwachsenden Granulomen (siehe Bilder 10 - 14).

Die feingeweblich histologische Untersuchung ergab, daß die weichen Häute des Kleinhirns bei unserer Patientin erheblich verbreitert und von dichten lymphozytären Infiltrationen und epitheloidzelligen Granulomen mit Riesenzellen durchsetzt waren. Auf der Kleinhirnoberfläche sind die Granulome meist perivaskulär gelegen, während sie in der äußeren Rindenschicht, ein häufiger Fall übrigens, in der zona molecularis, unabhängig von Gefäßen anzutreffen sind. (Siehe Bild 5). In dieser Schicht finden sich bekanntlich vorwiegend die Dentriten der großen und kleinen Körnerzellen, der Korbzellen und die Dentriten der Purkinjezellen. Die in der Hirnrinde manifestierten Granulome zeigen in der Umgebung schlanke, stäbchenförmige Kerne von Mikrogliazellen und lassen erkennen, daß der Gewebsschaden nicht auf das Granulomvolumen begrenzt bleibt, sondern auch die unmittelbare Nachbarschaft mit einbezieht. Diese Randzonen entsprechen im Marklager offenbar perifokalen Entmarkungen.

Die ödematöse Verquellung der Umgebung eines Granuloms, (perifokales Ödem), die im übrigen überall vorkommen kann, bewirkt eine zusätzliche Verdrängung von Gehirnsubstanz und eine Drucksteigerung. Anhängig von der Lokalisation verstärken sich dann die Symptome.

Neben den typischen Granulomen kommen auch locker gebaute Herde vor, die nur zu einem Bruchteil als tangentiale Anschnitte einer Granulomumgebung anzusehen sind.

Die encephalitische Komponente bedingt also eine disseminierte, schrotschußähnliche Läsion des Hirngewebes mit ent-

sprechend unscharfen Funktionsstörungen.Sie sind bis zu einem gewissen Grad mit Erscheinungen z.B. bei Fettembolie des Gehirns vergleichbar, die jedoch eine andere Verlaufsgeschwindigkeit aufzeigen.(Stochdorf 1982).
Das diffuse, entzündliche,teilweise vaskulär verursachte Hirnödem gehört zu den häufigsten Erscheinungen bei cerebraler Sarkoidose.Es war auch bei unserem Fall ein augenscheinlicher Sektionsbefund.
Die klinisch vorhandenen Kleinhirnsymptome bei unserer Patientin könnten durch Zerstörung von cerebellarem Parenchym durch Granulome entstanden sein.
Die Mitaffizierung der Medulla oblongata durch epitheloide Granulome wäre evtl. als Ursache der rechtsseitigen Mydriasis durch Reizing des zentralen N.Sympaticus anzusehen.

Eine Mitbeteiligung des Stammhirns und der Ventrikel wird häufig gesehen und fand sich auch bei unserem Fall. Erstaunlicherweise ist der plexus chorioideus, der wegen seiner starken Vaskularisierung vorzugsweise mitbeteiligt ist, bei unserer Patientin frei von Granulomen. Lediglich subependymal fanden sich epitheloide Granulome.
Bei einem Befall des Plexus - Chorioependymitis, den man als Sonderfall einer Meningitis auffassen kann, zeigt das Ependym transparente, fest an der Unterlage haftende, gelbliche körnige Auflagerungen. Die plexus chorioidei sind dabei aufgetrieben und von grau-gelblichen Infiltratmassen umgeben ≙ chronische Ependymitis bzw.Chorioiditis .
Trotz erheblicher cerebraler Sarkoidose mit großräumiger Verteilung epitheloidzelliger Granulome über nahezu das gesamte Cerebrum sind einige typische Strukturen zum Todeszeitpunkt noch nicht betroffen gewesen.
Der Liquorabfluß war nicht beeinträchtigt, somit blieb ein Hydrocephalus aus. Auch die Hypophyse wies keine sarkoiden Veränderungen auf.

15.3.2. Einfluß der ZNS- Sarkoidose auf den Verlauf des M. Boeck

Die Sarkoidose pflegt im allgemeinen erst spät des ZNS zu befallen. Nicht selten wird dabei eine zusätzliche systemische Mitbeteiligung kaum registriert, insbesondere wenn sie nur sehr leicht ausgeprägt ist. In solchen Fällen scheint eine neurologische Sarkoidose am Anfang der Krankheit zu stehen. Reske Nielsen (1958) konnte von einer isolierten Sarkoidose des Gehirns berichten. (Siehe auch Ziff. 14.2.) Dafür gibt es zwei Erklärungen:
Entweder es gibt die isolierte Sarkoidose des Gehirns als selbständige Krankheit, oder
vor dem eigentlichen Ausbruch der neurologischen Symptome besteht bereits über einen gewissen Zeitraum hinweg,

eine asymptomatische Mitaffizierung anderer Organe, was wahrscheinlicher ist.
Man sollte aber große Vorsicht bei der Diagnosestellung "isolierte Sarkoidose des ZNS" walten lassen, und alle anderen Differentialdiagnosen, inklusive Hirntumor, vorher gründlich ausschließen.
Encephalitiden und Meningoencephalitiden (Böttger 1982) führen zum Hirndruck, zur Herd- und Tumorsymptomatik (mit Krampfanfällen, Paresen, Agraphie, Aphasie u.a.) zur Endokrinopathie (oft im Sinne einer hypothalamo-hypophysären Über- oder Unterfunktion), zu Bewußtseinsstörungen und zu psychotischen Bildern. Sarkoidose des Rückenmarkes, selten isoliert, meist als kombinierter cerebrospinaler Befall (Lahl 1977) kann unter dem Bild eines Querschnittsyndroms verlaufen (Nathan und Mitarbeiter 1976). Bei Befall der Hirnanhangdrüse und des Hypothalamus können diabetes insipidus und Hormonstörungen auftreten (Askanazy 1952). Nach Penell (1951) ist diabetes insipidus das weitaus bekannteste Symptom für den ZNS-Befall, das von einer signifikanten Verminderung des Zuckergehaltes im Liquor begleitet ist.
Waldenström (1937) Snoek (1937) Roos (1937-1940) sowie Curtis (1947) Taylor (1947) berichteten von klinischen Heilungen. Diese Beobachtungen zeigen, daß die Meningoencephalitis des M. Boeck auch gutartig verlaufen kann und daß die ihr zugrunde liegenden Organveränderungen des M. Boeck nicht notwendigerweise progredient verlaufen müssen.
In den meisten Fällen ist jedoch ein wellenförmig fortschreitender Verlauf, mit letalem Ausgang charakteristisch. Eine ebenso bunte wie variable neurologische Symptomatologie bestimmt das klinische Bild.

Im Anfangsstadium treten meningitische Erscheinungen und Zeichen von Hirndrucksteigerung, später cerebromedulläre Manifestationen auf. (Essellier 1951).
Zusammenfassend läßt sich demnach ausführen, daß die ZNS-Sarkoidose entsprechend der Dauer der Krankheit in Remissionen, Exacerbationen und Stagnationen abwechseln kann. Der Befall des ZNS kann je nach den eingetretenen Organveränderungen und den dadurch bedingten Funktionsausfällen zu erheblichen Störungen und schließlich mit oder ohne Behandlung zum Tode führen. (Silverstein et al. 1965, Askanazy 1952). Die Prognose läßt sich bei der Neurosarkoidose schwer einschätzen. Sie ist bei peripherem Befall günstiger als bei ZNS-Sarkoidose (Höök 1954), die im übrigen häufiger auftritt, als im allgemeinen angenommen wird. (Essellier 1952).

15.4. Diagnose der ZNS- Sarkoidose

15.4.1. Generelle Problematik

Klinisch zeigt die ZNS- Sarkoidose, abhängig von der Lage der Läsionen im Gehirn, unendlich viele Möglichkeiten. Es gibt keine pathognomischen neurologischen Symptome und Anzeichen, die zur Beschreibung eines Syndroms für die Sarkoidose des ZNS führen können. Sie läßt sich im allgemeinen nur durch neurologische Manifestationen während des Krankheitsverlaufes einer bereits festgestellten Sarkoidose ermöglichen. In der Regel kann dann mit Recht angenommen werden, daß die neurologischen Beschwerden den Befall des Nervensystems durch eine Sarkoidose dokumentieren.
Gelegentlich können neurologische Beschwerden von Symptomen begleitet werden, die den Befall anderer Organe anzeigen, wegen ihrer unauffälligen Erscheinungsformen aber leicht zu übersehen sind (Schonell u. Mit. 1968,

und Silverstein 1964).
Werden neurologische und organische Krankheitserscheinungen richtig bewertet, ist die Diagnose der Sarkoidose durch eine Röntgen-Thoraxaufnahme, durch eine Organbiopsie oder durch einen Kveim- und Tuberkulin-Test zu sichern. (Siltzbach 1961, Hirsch 1961). In fast allen diesen Fällen kann jedoch eine granulomatöse Infektion des Nervensystems nur abgeleitet nicht bewiesen werden, da sich aus verständlichen Gründen eine unmittelbare Biopsie des Nervengewebes nur selten vornehmen läßt.
Durch keines der neurologischen Diagnoseverfahren, einschließlich Lumbalpunktion, Elektroencephalographie oder radiologische Kontrastmitteluntersuchungen sind die neurologischen Symptome beweiskräftig zu identifizieren (Silverstein 1964). Ausnahmsweise wird die Diagnose einer ZNS- Sarkoidose durch eine Hirn- oder Rückenmarksbiopsie gefunden. (Jefferson 1957, Goodman 1959).
Mit dem histologischen Befund von nicht - verkäsenden Epitheloidzell-Granulomen sind weitere Nachforschungen nach Sarkoidosesymptomen für gewöhnlich nicht mehr nötig, und der generalisierte Charakter der Krankheit ist bestätigt.
Im zeitlichen Ablauf der Sarkoidose treten gewisse Manifestationen dieser Krankheit in der frühen oder subakuten Phase auf, d. h. in den ersten 2 Jahren (Siltzbach 1963, James 1961). Erythema nodosum, Hilus-Lymphknotenvergrößerung, miliare oder fleckige Lungeninfiltrationen, akute Uveitis, Parotisvergrößerung usw. prägen im Frühstadium das Erscheinungsbild und sollten als Hinweis auf Sarkoidose beachtet werden.
Zur bekanntesten Manifestation bei Beginn der Neurosarkoidose gehört hier die Facialislähmung. Sie kann jedoch nicht unterschieden werden von der Bell'schen Lähmung.

Beide Krankheiten weisen die gleichen neurologischen Symptome auf und verlaufen gewöhnlich auch transient. Daher scheint es geboten, im Falle einer Facialislähmung durch Röntgen-Thoraxaufnahmen Ausgangswerte zu schaffen. Auf diese Weise kann eine asymptomatische Hilusadenopathie entdeckt werden. (Silverstein 1964)
In vielen Fällen zeigt der Liquor Veränderungen z. B. Pleozytose. Ein erhöhter Proteingehalt bei normalem Liquorzucker ist nicht ungewöhnlich. Vorübergehende meningeale Reaktionen, die durch Änderungen des Liquors ohne neurologische Symptome manifestiert werden, kommen sehr häufig als Teil der generalisierten Systemerkrankung vor (Banerjee 1972). Wenn der Liquor cerebrospinalis routinemäßig untersucht würde, könnte wahrscheinlich die Neurosarkoidose häufiger entdeckt werden. Diese Ausnahme wird durch Studien von Cartensen und Novitt (1952) untermauert. Sie fanden in einer Serie von 15 Sarkoidosefällen 6 Patienten mit Pleozytose und erhöhtem Proteingehalt. Nur bei zwei von diesen Patienten waren Anzeichen einer Neurosarkoidose festzustellen. (Höök 1954).
Die Schwierigkeit eine zentralvenöse Beteiligung bei M. Boeck zu erkennen und statistisch zu erfassen, liegt darin, daß die Erkrankung oft asymptomatisch verläuft, so daß viele Fälle überhaupt nicht erkannt werden. Hinzu kommt der relativ seltene Einsatz diagnostischer Maßnahmen wie Muskelbiopsie oder Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit bei Patienten, die keine Myopathien oder periphere Neuropathien aufweisen. Außerdem stellt die Sarkoidose in ihrer meningealen und cerebralen Lokalisation klinisch und histopathologisch bei der Vielfalt der Symptomatologie und Morphologie noch so viele Probleme, daß sie sehr oft nicht oder zu spät diagnostiziert wird.

Die bisherigen Literaturangaben liefern deshalb kein genaues Bild der tatsächlichen Häufigkeit, Lokalisation und Ausdehnung der zentralvenösen Veränderungen bei M. Boeck.

15.4.2. Diagnostische Probleme bei der Patientin Th. Th.

Die Schwierigkeiten einer korrekten Diagnose traten auch bei der Patientin auf, vor allem deswegen, weil ursprünglich keinerlei Hinweise auf eine Sarkoidose vorhanden waren. Spezifische Narben in den Lungenspitzen ließen auf eine durchgemachte Tuberkulose schließen. Hinzu kam, daß als PE-Ergebnis eine massive produktive Bronchustuberkulose attestiert wurde und der Tuberkulintest positiv ausfiel. Andererseits konnten jedoch weder mikroskopisch noch später in den angelegten Kulturen säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden. Die Diagnose "Tuberkulose" stützte sich seinerzeit ausschließlich auf den histologischen Befund. Speziall aber gegenüber der am häufigsten zu unterscheidenden Differentialdiagnose Sarkoidose oder Tuberkulose (Uehlinger 1968, Wurm 1977) läßt uns die Histologie oft im Stich. Einerseits können auch bei Tuberkulose im histologischen Substrat Verkäsungen fehlen, andererseits ist das Vorkommen von Nekrosen im Granulom der Sarkoidose zu wenig bekannt.

Die ersten Symptome einer Mitbeteiligung des Gehirns zeigten sich 1 Jahr vor dem Tod der Patientin, als sich Ende 1978 Verwirrtheit, Koordinationsstörungen, Ataxie, pathologischer Finger-Nasenversuch, jedoch ohne Nystagmus oder Meningismus einstellten. Es scheint zu diesem Zeitpunkt bereits eine Kleinhirnläsion oder eine Störung des Lagesinns und der Tiefensensibilität vorgelegen zu haben.

Im März 1979 kam ein organisches Psychosyndrom mit zeitweiliger Desorientiertheit, Affektinkontinenz und Neigung zu paranoiden Reaktionen hinzu. Als die Pat. im September 1980 nach multiplen apoplektischen Insulten und zunehmender geistiger Eintrübung zum letzten Mal stationär aufgenommen wurde,

lagen ausgedehnte neurologische Symptome vor, jedoch ohne motorische Ausfälle oder Krampfanfälle und auch ohne pathologische Reflexe. Die sarkoiden Infiltrationen der Medulla, das Stammhirns und der Basalganglien haben sich sicherlich in klinischen Symptomen niedergeschlagen, die wegen der zunehmenden cerebralen Eintrübung weitgehend unbemerkt geblieben sind. Von der Hirnnervenbeteiligung fiel bei der Aufnahmeuntersuchung nur eine leichte Facialisparese auf. In wieweit andere Nerven auch mitbetroffen waren und wie lange diese Veränderungen bereits bestanden haben, ist aufgrund des schlechten (finalen) Zustandes, in dem die Patientin eingeliefert wurde, nicht nachvollziehbar.
Auffällig waren die okulären Veränderungen, die rasch progredient verliefen. Sie ließen differentialdiagnostisch an ein Parinaud-Syndrom II auf dem Boden der Sarkoidose denken.
Es wäre immerhin vorstellbar, daß es durch sarkoide Granulome, laut Obduktionsbericht disseminiert über das gesamte ZNS verteilt, zu einer Läsion der Vierhügelplatte gekommen war. Eine konjugierte Blicklähmung nach oben mit gleichzeitiger Konvergenzschwäche und aufgehobener Lichtreaktion der Pupillen wären dann die Folgen. Das Bell'sche Phänomen blieb dabei erhalten. Die Ursachen sind Tumore, Granulome, aber auch vaskuläre Prozesse und Encephalitiden.
Nach Encephalitiden mit Lokalisation im Hirnstamm und in den Stammganglien kommt es bekanntlich auch zu einer Limitierung aller willkürlichen Blickbewegungen.
Auch die linksseitige Facialisschwäche und der Liquorbefund der Patientin mit Proteinerhöhung, normaler Zellzahl und niedrigem Zuckergehalt sind für die zentralvervöse Beteiligung bei Sarkoidose typisch. Der krankhaft nach links gehaltene Kopf dürfte wohl seine Ursache hauptsächlich in der oben beschriebenen Augenmotilitätsstörung haben (konjugierte Blicklähmung), oder aber durch eine Augenmuskellähmung bewirkt worden sein. Er könnte aber auch im Sinne eines Torticolls spasticus zum Formenkreis der

Dystonien als hyperkinetisches, extrapyramidales Krankheitsbild gehören. Warum der initiale Meningismus und der oben genannte Schiefhals innerhalb von einigen Tagen nachließen, oder ob es nur den Anschein hatte, läßt sich heute nachträglich nicht mehr sagen. Zu ergänzen wäre noch, daß bei der Patientin während ihrer ganzen stationären Aufenthalte labormäßig keine Auffälligkeiten im Sinne einer Sarkoidose beobachtet wurden, d. h. werde Hypercalcämie, noch Leukozytose oder Eosinophilie.
Eine Erhöhung der Serum- Lysoenzyme und der Serum-Angiotensin-converting-enzyme wurden ebensowenig nachgeprüft, wie Immunglobulinvermehrung oder Antikörperbestimmung gegen z. B. Epstein-Barr- Virus. Auch ein Kveim-Test unterblieb.
Zusammenfassung: Die Voraussetzung für eine fundierte Sarkoidosediagnose war ungünstig. Die Röntgenaufnahmen in der Zeit von 1977 bis 1980 gaben Anlaß zu teilweise sich widersprechenden Diagnosen. Im Vergleich zum Vorjahr konnte man 1978 eine massive Verbreiterung des oberen Mediastinums und eine Hilusvergrößerung sehen, die nach 6 Monaten verschwunden waren. Im Thorax-Röntgenbild vor dem Tode 1980 ließen sich die typischen Merkmale einer Sarkoidose nicht mehr nachweisen. Eine Leberblindpunktion anfangs 1978 sprach für einen M. Boeck. Bei einer Laparoskopie im April 1979 waren keine Zeichen dafür mehr zu sehen. Der sarkoidöse Befall von Lunge und Leber, Milz und Herz war zu Lebzeiten der Patientin nicht erkannt worden, so daß ein Rückschluß auf eine Neurosarkoidose insbesondere des ZNS unterblieb. Erst der Sektionsbefund machte die Fehldiagnose "Tuberkulose" erkennbar und zeigte das Ausmaß der Sarkoidose.
Die richtige Diagnose " M. Boeck" wurde erst nach einer mikroskopischen Untersuchung erstellt. Es handelt sich dabei nicht um einen Einzelfall, wie ein Blick in die Literatur über ZNS- Sarkoidose (Meyer et a. 1953) zeigt. Nur selten konnte die Beteiligung des ZNS durch Sarkoidose vor einer Operation oder ante mortem diagnostiziert werden. Für gewöhnlich wird die Aufmerksamkeit sehr auf die offenkundigen Symptome der generalisierten

Sarkoidose gerichtet. Zu wenig Aufmerksamkeit mag dem Hinweis auf eine Sarkoidose durch die Leberblindpunktion, den ständigen unklaren Oberbauchbeschwerden (siehe Ziff. 15.2.1.) den cerebral Störungen (siehe Ziff. 14.5.2.) den rheumatischen Schmerzen an den Händen und im linken Knie geschenkt worden sein. (Siehe Ziff. 9.3.). Die neurologischen Anzeichen einer überwiegend meningo-encephalitischen Form wurden sicherlich durch den von vorneherein schlechten Allgemeinzustand der Patientin überdeckt.

15.5. Diagnostische Konsequenzen

Die klinische und die pathologisch-anatomische Diagnose der Mitbeteiligung des ZNS, ohne festgestellte Diagnose der Sarkoidose in anderen Organen, ist schwierig. Man muß dabei annehmen, daß eine gewisse Anzahl von Fällen (Essellier 1951) nicht erkannt wird, wie es auch bei der Patientin geschah. Böttger (1982) rät als ersten Schritt einer Sarkoidosediagnostik! Bei jeder Erkrankung deren Äthiologie oder Genese nicht sofort oder ohne weiteres ersichtlich ist, ist an eine Sarkoidose zu denken. Der zweite Schritt besteht darin, bei jedem Verdacht e. M. Boeck sich streng an den Untersuchungsgang zu halten (Siehe Ziff.9.3., Tab. 27). Die allgemein-klinische Untersuchung sollte in den Ergebnissen dem Verdacht auf eine Sarkoidose nicht widersprechen. Der typische Röntgenbefund der Lunge, insbesondere der Nachweis eines stadiengerechten Ablaufes, ist das weitaus wichtigste Glied in der Kette der diagnostischen Maßnahmen. Die histologische Untersuchung im Sinne sarkoidosekompatibler Befunde ist immer dann erforderlich, wenn das Röntgenbild keine sichere Entscheidung zuläßt.
Immunologische Tests wie Kveim-Test, verminderte allergische Spätreaktion, absolute Lymphopenie können von wesentlicher Bedeutung sein. Der Wert weiterer labordiagnostischer Untersuchungen sollte nicht überschätzt werden (selten Diagnose-

sicherung, aber öfters gute Hilfe zur Verlaufsbeurteilung). Das klinische Bild - ständig heftige Kopfschmerzen, Somnolenz, zeitliche und örtliche Desorientiertheit, Erregungszustände, Hemiplegie, anomaler Liquorbefund (erhöhter Druck- Pleozytose, erhöhter Proteingehalt und verringerter Zuckergehalt) - begründet den Verdacht auf eine Sarkoidose, vor allem eines ZNS- Befalles. Mit größter Wahrscheinlichkeit läßt sich nach Fitzparick (1956) auch dann die Diagnose einer ZNS- Sarkoidose stellen, wenn

1) Tuberkulintest, Kultur auf säurefeste Stäbchen negativ verliefen.
2) Viruskrankheiten des ZNS Tuberkulose und Tumore des Cerebrums ausgeschlossen werden können
3) vergrößerte hiläre und paratracheale Lymphknoten vorliegen,
4) sarkoidöse Granulome von Lymphknoten durch Biopsie gewonnen werden konnten.

Im Hinblick auf die Tatsache, daß Sarkoid-Läsionen im Zentralnervensystem tödlich sein können, ist eine frühzeitige Diagnose der ZNS- Sarkoidose zwingend notwendig, um die Therapie einleiten zu können (Dickinson 1971).

15.6. Therapiemöglichkeiten

15.6.1. Allgemein (Siehe Ziff. 11)

Der Therapieerfolg (Urich 1969) bei einer chronischen Krankheit, die zu Spontanremissionen neigt, ist schwierig zu bewerten. Für die Anwendung von Steroiden bei Neurosarkoidose gehen die Meinungen auseinander.
Fitzpatrick (1956) berichtet von einem erstaunlichen Erfolg durch Prednisonbehandlung, Douglas (1973) verweist auf 6 Patienten, von denen 4 mit Cortison behandelt wurden. Nur bei einem war diese Therapie erfolgreich, zwei starben nach 2 Jahren, der dritte lebte noch 8 Jahre, ohne daß die

Cortisontherapie den Krankheitsverlauf beeinflußt hätte. Von den 2 nicht behandelten Patienten starb der eine nach 2 Jahren, während der andere 13 Jahre mit cerebralen Funktionsstörungen (geistige Verwirrung, Sprachstörungen ect.) überlebte. Für die Behandlung des M. Boeck wurden bisher Kortikosteroide und Chloroquine als nützlich befunden. Die Therapie der Sarkoidose im allgemeinen und der Neurosarkoidose im besonderen ist jedoch bis jetzt immer noch unbefriedigend. Der Heilungsprozeß bei neurologischen Läsionen ohne Kortikosteroidbehandlung war fast so günstig, wie bei behandelten Patienten (Silverstein 1964).
Solange die Äthiologie und die Genese dieser Krankheit nicht bekannt ist, müssen alle Behandlungsmethoden empirisch bleiben. (Loncope 1941) Chirurgische Eingriffe an erreichbaren Stellen des Gehirns sind angebracht, solange es für diese Krankheit keine medizinische Therapie gibt. Sie können für Patienten mit Sarkoidose Läsionen Hoffnung bringen. (Askanasy 1952).
Die Erfolglosigkeit bei einigen Patienten mag auf die Natur ihrer Läsionen zurückzuführen sein. Irrepable Gehirnschäden können nicht durch Medikamente geheilt werden.
Es wäre auch allzu optimisitsch zu erwarten, daß sich angerichtete Schäden in Liquorräumen beseitigen ließen (Urich 1969).
Nach den Erfahrungen der Kliniker wird die Steroidtherapie empfohlen. Sie sei zumindest einen Versuch wert, da in einigen Fällen die Behandlung zu Remissionen führte, bei Absetzen des Medikamentes jedoch Rückfälle eintraten.

15.6.2. Therapiemöglichkeiten bei der Patientin Th.Th.

Die letzten Lebensjahre der Pat. waren durch multiple Krankheiten gekennzeichnet. In diesem Krankheitsbild fallen insbesondere die produktive Bronchustuberkulose sowie die Lebersarkoidose und nicht zuletzt die cerebralen Störungen

auf. Letztere hätten in Zusammenhang mit dem diagnostiziert. M. Boeck der Leber, Anstoß dazu geben können eine ZNS-Sarkoidose differentialdiagnostisch zu erwägen, und eine Cortisontherapie durchzuführen. Auch die vom Krankenhaus Gauting vorgeschlagene Therapie der Bronchostuberkulose wäre angebracht gewesen. Wegen der durchaus häufig gemeinsam vorkommenden Tuberkulose mit M. Boeck und umgekehrt, ist eine derartige Kombinationstherapie gerechtfertigt (Siehe Ziff. 11, Fitzpatrick 1956). Im Falle der Patientin Th. Th. wäre diese prophylaktisch gezielte spezifische Therapie sicherlich erfolgreicher gewesen, als die immer nur symptomatische Behandlung in den Jahren 1977 - 1980.

Literaturverzeichnis:

Alajouanine,T.,Bertrand, J., Degos, R,, Contamin,F., Escourolle
Rev. neurol. 2, 421 (1958).

Askanazy, C.L.
Sarcoidosis of the Central Nervous System
J.Neuropath.Neurol. 11, 392- 4oo (1961)

Banerjee,T.M.D. and William E. Hunt,M.D.
Spinal cord sarcoidosis, Case report
J. Neurosurg./Vol 36/ 49o-493,(1972)

Bartel M. Rupprecht H. u. Schubert H.
Mediastionskopie u. Narbenkeloide beim M. Boeck
Z. Erkrank. Atm. Org. 145. 388- 394,(1976,) J.A. Barth, Leipzig.

S. Benatar.
Recent Developments in Sarkoidosis
South African Medical Journal,55, No 3Deel 55, 69-7o,(1979)

Bing J.
The formolgel Reaction and other Globulin Reactions
Acta med. Scandinav. 91, 336,(1937)

Boeck C.
Multiple benign Sarcoid of Skin
J. Cut. and Genito-Urin Dis. 17, 543,(1899)

Boshes Louis D.M.D.
Sarcoidosis of the Nervous System
Diseases of the Nervous System,Vol.XXIII,No 12, 683-687,(1962)

Böttger D.
Sarkoidose, Theorie und Praxis, Joh. Ambrosius Barth, Leipzig,
(1982.)

Brun, J., J. Viallier,
Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann avec atteintes pulmonaires
pseudo-kystiques, J. franc. Méd. Chir.thorac. 2 (195o) 273

Bönicke R.E.,Fasske, H.Themann
Submikroskopische u. enzymhistochemische Beiträge z. formal.
Genese der Epitheloidzellgranulome
Klin. Wschr. 41, 753,(1963)

Bruschi,M., J.S. Howe,
Classification of the hematologic variations and abnormalities associated with Boeck's sarcoid: Review of the literature, Report of a case of thrombocytopenic purpura associated with sarcoidosis, with recovery following splenectomy, Blood 5 (195o) 478.

Camp Walter . and J. Gordon Frierson .,Bethesda
Sarcoidosis of the Central Nervous System
Archives of Neurology, Vol 7, 78-87, (1962)

Cartensen,B.
Besnier-Boeck-Schaumanns sjukdom (sarcoidosis); diagnos och behandling, Nord.Med. 52 (1954) 981

Cazal,P.
Un nouvel aspect de la medicine tissulaire: Les reticulopathies et le system réticulo-histiocytaire.
Vigot- Frères, Paris (1942)

Cheitlin, ,B.H. Sullivan jr.,J.E. Myers jr.,R.F. Hench,
Portal hypertension in hepatic sarcoidosis, Gastroenterology 38 (196o), 6o

Colover J.
Sarcoidosis With Involvement Of The Nervous System
Brain 71, 451- 475, (1948)

Crane,A.R.,A.M. Zetlin
Hemolytic anemia, hyperglobulinemia and Boeck's sarcoid, Ann. intern, Med. 23 (1945) 882

Curtis, G.T.,
Sarcoidosis of the nasal bones, Brit.J. Radiol. 37 (1947) 68

Daum Jere J. + Hall G. Canter, . . and Sol Katz,
Washington, D.C.
Central Nervous System Sarcoidosis with Alveolar Hypoventilation
American Journal of Medicine , Vol 38, 893-897, (1965)

Delaney Peyton, Washington, D.C.
Neurologic Manifestations in Sarcoidosis
Annals of internal Medicine 87, 336-345, (1977)

De Remee, Richard mF.D.D.P.
The present Status of Treatment of Pulmonary Sarcoidosis:
A House Divided.
Chest, 71 No 3, 388- 392, (1977)

Dickinson Ellen S.
Sarcoid Meningoencephalitis
Diseases of the Nervous System 32, 118- 124, (1971)

Douglas A.C. and A.F.J. Maloney
Sarcoidosis of the central nervous system
Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 36, 1o24-1o33
(1973)

Dyken P.R.
Sarcoidosis of the skeletal muscle: A case report and review of
the literature.
Neurology 12, 643- 651, (1962)

Erickson, T.C. . and G. Odom and Stern K.
Boeck's Disease (Sarcoid) of the Central Nervous System
Archives of Neurology and Psychiatry (Chic.)48, 613-621, (1942)

Essellier A.F., B.J. Koszewski, F. Lüthy u. H.U. Zollinger
Die Zentralnervösen Erscheinungsformen des M.Besnier-Boeck-
Schaumann
Schweizerische Medizin. Wochenschrift, 99, 376-382, (1951)

Fine Ronald D. John B. Gaylor and J. Hume Adams
Sarcoid Granuloma of Brain
The Medical Journal of Australia, 8 856- 86o, (1963)

Fitzpatrick, D.P. and E. Ewart, M.D. Richmond, Va.
Central Nervous System Sarcoidosis Successfully Treated with
Prednisone
A.M.A. Archives of Internal Medicine, 1oo, 139-142, (1957)

Fleming, H.A.,
Sarcoid heart disease, Brit. Heart. J. 36 (1974) 54

Fresen O.
in Ergebnisse der gesamt. Tbc- und Lungenforschung, Bd XIV, 6o3, (1958,) Thieme Verlag Stuttg.

Gaines, J.D.,P.B. Eckmann, J.S. Remington, P. Alto
Low CSF glucose level in sarcoidosis involving the central nervous system, Arch. intern. Med. 125 (197o) 333.

Garcin R.
Sarcoidose of the Central Nervous System
Z. Psychiatr. Neurolog. Neurochirurgie, 63, 285,(196o)

Garland, L.H.,
Pulmonary sarcoidosis: The early Roentgen findings, Radiology 48 (1947) 333.

Girand J.P.,M. Cuevas, B. Fernandes
Aspects immunologiques des granulomatoses pulmonaires avec références spéciale à la sarcoidose.
Schweiz. med. Wochenzeitschrift 1o7, Nr. 6, 175- 178,(1977)

Goodman Stanley S. . and Murray E. Margulies, Brooklyn
Boeck's Sarcoid Simulating a Brain Tumor
A.M.A. Archives of Neurology and Psychiatry 81, 419- 423,(1959)

Goodson William H. J.R. . .+ Nashville, Tenn.
Neurologic Manifestations of Sarcoidosis
Southern Med. Journal 53, 1111- 1116,(196o)

Goulon M.u.P. Gajdos, Harmsen,
Les formes neuro-meningees de la sarcoidose. In:La Sarcoidose. Rapp. IV e Conf. Int. Masson, Paris, 578 - 59o,(1967)

Harrell,G.T. and Fisher S.
Blood Chemical Changes in Boeck's Sarcoid with particular Reference to Protein, Calcium and Phosphatase values.
Journal Clinical Investigation 18, 687,(1939)

Hazeghi P.
Les formes nerveuses de la sarcoidose (Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann)
Schweizer Arch. Neurol. u. Psychiat. 94, 21-62,(1964)

Heerfordt C.F.
Heerfordt-Syndrom
Arch. Ophthalm. 7o. 254,(19o9)

Hendrick, D.J.R.A. Blackwood and J.M. Black
Chest Pain In The Presentation of Sarcoidosis
British Journal of. Dis.Chest., 7o, 2o6,(1976)

Herring A.B. and H. Urich
Sarcoidosis of the central nervous system
Journal of the neurological Science, Elsivier Publishing Company, Amsterdam, Printed in the Netherlands, 4o5-421,(1969)

Hischmeh Ahmad, Günther Schwesinger, Rainer Hampel
Zur Sarkoidose des Zentralnervensystems
Zschr. inn. Med. Jahrg. 31, Nr. 23, 994- 997,(1976.)

Hornum Ig and Ib Transbol
Observations on the Different Calcium Metabolic Patterns in Sarcoidosis
Acta Med. Scan. 2oo, 341- 349,(1976)

Höök Olle
Sarcoidosis with Involvement of the Nervous System
A.M.A. Archives of Neurology and Psychiatry 71, 554- 575,(1954)

Israel Harold L.M.D.
Some controversial Aspects of Sarcoidosis
Annals of Allergy, 34, 112- 114,(1977)

James Dr. D. Geraint and Dr. O.P. Sharma
Neurological Complications of Sarcoidosis
Proc. R.Soc. Med., 6o, 37- 42,(1967)

Jefferson Michael
Sarcoidosis of the Nervous System
Brain 8o, 54o-556,(1957)

Jepsen O.P. Laurberg
Sarcoid Reactions in Pulmonary Neoplasmas
Acta med. Scand. Suppl. 225- 258,(1954)

Jersild, M.
The syndrom of Heerfordt (uveoparotid fever), a manifestation of Boeck's sarcoid, Acta med. scan. 97 (1938) 322

Jordan Capt. S. Popper, . U.S.A. and Capt.W.G. Bingham M.C.U.S.A
and Capt. F.S. Armstrong M.C. U.S.A.
Sarcoid granuloma of the cerebellum
Neurology, 3, 942- 946,(1958)

Jüngling O. Fortschr. Röntgenstr. (1919/1921)

Kalkoff, K.W. u. H,J. Mohr
Zum Erregernachweis der Boeck'schen Krankheit
Arch. f. Dermat. 188, 2o2- 24o,(1949)

Kaneko K.O.P. Sharma
Airway Obstruction in Pulmonary Sarcoidosis
Bull. europ. Physiopathologie resp. 13, 231-24o,(1977)

Kaplan M.H. Coons, A.H. Deane H.W.
Localisation of Antigen in Tissue Cells.
Journ. of Exp. Med. 91, 15-3o,(195o)

Kissmeyer, A.,
La maladie de Boeck. Sarcoides cutanées bénignes multiples Masson & Cie,. Paris(1932)

Kömpf. D.B. Neudörfer, C. Kayser-Gatchalian,! Meyer-Wahl, K. Ranft.
Mononeuritis multiplex bei Boeck'scher Sarkoidose
Der Nervenarzt 47, 687 - 689,(1976)

Lahl, R.,
Beitrag zu spinalen Manifestation der Sarkoidose, Psychiat. Neurol. med. Psychol 29 (1977) 672

Laroche, C.,J.-L. de Gennes, J. Hazard, P. Samarcq,
Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann avec manifestations polyarticulaires et localisations endo-myopericardiques mortelles,
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 71 (1955) 9o8

Lechevalier, B.J.C. Bazin, D. Dress, J.L.Hirondel, Y. Benard B.LY,B.Borel (Caen)
Paralysies multiples des Nerfs craniens au cours d'une sarcoidose.
Oto- Neuro- Opht., 48, 129- 136,(1976)

Leitner, St. J.,
Elektricardiographische und spirometrische Untersuchungen bei der epitheloidzelligen Granulomatose (M. Besnier-Boeck-Schaumann),
Cardiologica (Basel) 1o (1946) 379.

Lemoine, J.M.R. Dufat, H. Nadjin-Abadi, J. Chretien,
L'examen bronchoscopique de 3oo cas de sarcoidose endothoracique (Resultats et classification morphologique)
Rev. franc-Mal. resp. 1 (1973) 55.

Levin E.A.
Sarcoidosis of the Nervous System
Arch. int. Med. 59, 667,(1937)

Liehr, H.,
Slight and serious forms of sarcoidosis of the liver and the role of peritoneoscopy, V. internat. Conf.Sarc.p.559,(s.9.1.5.)
Klinische Gesichtspunkte (der Sarkoidose) in Brecke f. Kongreßber p.18 (s.9.1.5.)
Extrapulmonale Sarkoidose, Med. Klinik 66 (1971) 418

Löfgren, S. und H. Lundbäck.
Isolierung e. Virus aus einigen Fällen von Boeck'schem Sarkoid.
Wien Klin. Wschr.3,398-41o,(1951)

Licharew A.
Sarcoid granuloma
Dermatologisches Zentralblatt 11, 253- 254,(19o8)

Longcope Warfield T.
Sarcoidosis or Besnier-Boeck-Schaumann Disease
Journ. A.M.A. m 18, 1321 - 1327,(1941)

Mayock,R.L.; P.Bertrand,C.E.;Morrison,J.H. Scott

Manifestations of Sarcoidosis,Analysis of 145 Patients with a review of nine series selected from the literature,Amer.J.Med. 35 (1963) 67

Matthews W.B.
Sarcoidosis of the nervous system
J.Neurol.,Neurosurg.Psychiat.,28, 23-29,(1965)

Mazza G.

Sarkoidose
Arch.Derm.Syph.Wien, 91.57, (19o8)

MC.Covern J.P. u. Merritt D.H.

Sarcoidosis in childhood.Advanc.Pediat. 8: 91, (1956)

MeyerJohn S.,Joseph M.Foley,Campagna-Pinto,

Granulomatous angiitis of the meninges in Sarcoidosis
A,M.A. Archives of Neurology and Psychiatry,69,587-6oo,(1953)

Mitchell D.N. J.G. Scadding,B.E. Heard,and K.F. W. Hinson

Sarcoidosis:histopathological definition and clinical diagnosis. J. clin.Path. 3o, 395- 4o8, (1977)

Moldover Aaron,

Sarcoidosis of the spinal cord
A.M.A, Archives of int. Medicine, 1o2, 414-417, (1958)

Morgenroth und Fasske E.

Examination of mediastinal lymph node sarcoidosis by electron mikroskope
Beitr.Path. 153,52,(1974)

Müller-Hermelink H.K. und Kaiserling:
Epitheloidzellreaktion im lymphatischen Gewebe
Verhandlg d. dt.Gesellschaft für Pathologie,
64. Tagung, 77,(198o)

Morses I.P.H. Zanvil.A.Cohn, J.G. Hirsch and Russell W. Schaedler

The Treatment of Sarcoidosis with Chloroquine
American Journal of Medicine 3o. 779- 784 (1961)

W. Müller et al.Mainz, H.A. Trauth et al.Mainz,H.Kelch et al.

Kongressbericht " aktuelle Medizin" Heft 5(Feb, 1983) 8o.Jahrg.

Neundörfer B.
Differentialtypologie der Polyneuritiden und Polyneuropathien
Berlin Heidelberg New York, Springer(1973),415-425

Nathan, M.P.R.,P.H. Chase, A. Elguezabel, M. Weinstein,
Spinal cord sarcoidosis, N.Y. State J. Med. 76 (1976) 748

Neville E.R.G.D. Mills D.K. Jash, D.M. Mac Kinnon, L.S. Carstairs and D.Geraint James.
Sarcoidosis of the upper respiratory tract and it's association with lupus pernio.
Thorax 31, 66o - 663, (1976)

Nicherson, D.A.,
Boeck's sarcoid. Report of 6 cases in wich autopsies were made,
Arch. Path. 24 (1937) 19

Önal Ergün, . .M. Lopata .F.C.C.P. and R.V. Lourenco, M.D.F.C.C.P.+
Nodular Pulmonary Sarcoidosis
Chest, 72, 296- 299, (1977)

Pennell Willard H.. New York
Boeck's Sarcoid with involvement of the central nervous system.
A.M.A. Archives of Neurology and Psychiatry 66, 728-737, (1951)

Pinner M.
On etiology of sarcoidosis
Amer. Rev. Tbc 54, 582-584, (1946)

Porter, G.H.
Sarcoid heart disease, Ney Engl. J.Med. 263 (196o) 135o

Ramesh C. Gupta, F. Kueppers, R.A. De Remmee, Kent A.Huston F. Mc. Duffie
Pulmonary and Extrapulmonary Sarcoidosis in Relation to circulatin Immune Complexs.
American Review of Respiratory Diseases, 116,262- 265,(1977)

Reisner D.
Boeck's Sarcoid and Systemic Sarcoidosis, Study of 35 cases,
Am. Rev. Tuberculosis, 49,: 289, (1944.)

Reske- Nielsen Edith, and Aage Harmsen M.D.
Periangiitis and Panangiitis as a Manifestation of Sarcoidosis of the Brain: Report of a case.
A.M.A.Archives of Neurology and Psychiatry 9o, 399-412,(1958)

Reymond C.E. Zander u C. Gaillod
M. Besnier-Schaumann-Boeck
Rev. méd. Siusse rom. Lausanne 81, 123,(1961)

Robert Francoise
Sarcoidosis of the central Nervous System
Archives of Neurology, 7, 442 - 45o,(1962)

Roethe M.R.A. MG.Lt.-Col P-B. Fuller, Col R.B. Byrd, Lt. col D.R. Hafermann.
Transbronchioskopic Lung Biopsy in Sarcoidosis
Chest, 77, 4oo - 4o2,(198o)

Roos, B.-E.,
Intravenous calcium infusiontest in cases of sarcoidosis with normal or slightly elevated serum calcium, Acta tuberc. scand. 36 (1958) 152

Rosen Yale, S. Moon, M.D. Chin-Tang Huan A, Gourin, H.A. Lyons.
Granulomatous Pulmonary Angiitis in Sarcoidosis
Arch. Pathol. Lab. Med., 1o1, 17o- 174,(1977)

Roos J.A.M.B. ChB.
Uveoparotid Sarcoidosis with cerebral Involvement
Britisch med. Journal, 3, 593- 596,(1955)

Rostenberg A.
Etiologic immunilogic concepts regarding sarcoidosis.
Arch. of Dermat, 64, 385- 4o6,(1951)

Salvesen H.A.
The Sarcoid of Boeck: A disease of Importance to Internal Medicine
Acta med. Scand. 86, 127,(1935)

Scadding J.G.
Sarcoidosis
Eyre and Spottiswood, London, 15-25,(1967)

Schaumann J.
Étude sur le Lupus pernio et ses rapports avec les sarcoides et la tuberculose.
Ann. de Dermat. et. Syph. 6, 357,(1967)

Schonell M.E. W.J. Gillespie and A.F. J. Maloney
Cerebral Sarcoidosis
Brit. Journ. Dis. Chest. 62, 195- 199,(1968)

Seith, U.W. Wolfart, D. Selling,R.Lesch
Tuberkulose und Sarkoidose
Prax. Pneumol 31, 29-34,(1977)

Siltzbach L.E.
Sarcoidosis
Amer. Journal Med. New York, 22, 841,(1957)

Silverstein Allen . M.F. Feuer . L.E. Siltzbach . . New Y
Neurologic Sarcoidosis
Archives of Neurology, 12, 1- 11, 1965

Silverstein Allen Siltzbach L.E.
Muscle involvement in sarcoidosis
Arch. Neurol. 21, 235- 241(1969)

Silverstein Emanuel . . Ph.D.J. Friedland Ph. D.T. Ackermann
Elevation of Granulomatous Lymphnode-and Serum-Lysozyme in Sarcoidosis and Correlation with Angiotensin-converting Enzyme.
Am. Journ. of C.P. 68. No. 2, 219-223,(1977)

Snyder R. .J. Towfight .N.K. Gonatas,
Sarcoidosis of the spinal cord
Journ. Neurosurg., 44, 74o - 742,(1976)

Stegemann B.K. M. Müller, O. Langhans, K. Schönleben
M. Boeck mit Wirbelsäulenbeteiligung und retroperiton. Fibrose
Der Chirurg 5o, 719-723, (1979)

Sommer E.
M. Boeck-Sarkoidose der Lungen. In: Schinz, H.R.,W.E. Baenisch W. Frommhold, R. Glauner, E. Uehlinger, J. Wellauer. Lehrbach Röntgendiagnostik, 6. Aufl., p. 417. Georg Thieme, Stuttgart, (1973.)

Taylor, R.L., H.J. Lynch jr., W.G. Wysor jr.,
Seasonal influence of sunlight on the hypercalcemia of sarcoidosis, Amer. J. Med. 34 (1963) 221

Teilum G.
Allergic hyperglobulinosis and hyalinosis (paramyloidosis) in the reticuloendothelial. system in Boeck's sarcoid. A morphologic immunity reaction.
Amer. J. Pathol. 24, 389-4o8, (1948.)

Tillgren J.
Sarkoisose.
Zeitschrift für klin. Med. (W), 63, 153, (197o)

Turiaf, J.
Evolution-pronostic-traitement de la sarcoidose mediastino-pulmonaire, Med. thorac. 2o (1963) Suppl.,p. 82.

Uehlinger E.
M. Besnier-Schaumann-Boeck
Schweiz. med. Wochenschrift. 23, 82, (1942)

Ullerich E.
Zur Kasuistik d. Boeck'schen Sarcoidose
Arch. f. Dermat. 21o, 175- 19o, (1946)

Urban O.
Diagnose der Sarkoidose
Arch. Derm. Syph. Wien, 1o1, 175, (191o)

Urich H. M.R.C.P.M.C. Path
Neurological Manifestations of Sarcoidosis
The Practitioner 2o2, 632- 636, (1969)

Viskum, K., K. Thygesen.
Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis, Scand. J. resp. Dis 53 (1972) 181

Vogt, J.
M. Besnier-Boeck-Schaumann, Klinisch und pathologisch-anatomische Studie, Helv. med. Acta A (1949) Suppl 25. p.3

Wigbert C. Wiederholt, M.D. and Robert G. Siekert M.D.
Neurological Manifestations of Sarcoidosis
Neurology Minneapolis 15, 1147, 1965

Williams Jones Dr. W.
The identification of the sarcoid granulomas in the Nervous System.
Proc. R. Soc. Med., 6o, 38, 1967

Winkler M.
Sarkoidose
Arch. Derm. Syph. Wien, 77, 3-9, 19o5

Wood H. Ernest M. D. Ch. A. Bream M. D.
Spinal Sarcoidosis
Radiology 73, 226 - 233, 1959

Wurm K.
Sarkoidose als allgem. diagnost. Problem
Prx. Pneumon. 31, 4o4-41o, 1977

Zahn. P. u. G. Weber
M. Besnier-Schaumann-Boeck
Confinnia neurol. Basel 8,9, 1947

Zaki M. J. R. Addrizzo, J. M. Patton J. J. Murphy
further exploratory studies in sarcoidosis
Am. Rev. resp. Dis. 1o3, 539, 1971

Zeman Columbus Wolfgang (Ohio)
M. Besnier Boeck-Schaumann
Handbuch spez.path.Anat. Histol. XIII/ 2 A,S.11o1-1112
Berlin,Göttingen,Heidelberg, Springer,(1958)

Stichworte zum Lebenslauf und zum Berufsweg

Name:	Ursula- Maria Gartner
Geburtstag	
Geburtsort:	16.September 1952 in Traunstein
Familienstand:	ledig
Schulbildung:	
1959- 1963	4 Jahre Volksschule in Landshut
1963- 1972	9 Jahre Gymnasium in München - Abitur
Ausbildung:	
1972- 1975	Parkstudium in Physik/Chemie und Veterinärmedizin an der Ludwig Max. Universität in München
Seit Sommer-Semester 1975	Humanmedizinstudium in München an der Ludwig.Max. Universität
März 1977	Physikum
März 1978	Erster Teil des Staatsexamens
August 198o	Zweiter Teil des Staatsexamens
Oktober 1981	Dritter Teil des Staatsexamens
23, Oktober 1981	Approbation als Arzt
1. Dezember 1981	Assistenärztin bei Prof. Dr.W. Grabner, I. Med. Elisabeth-Krankenhaus in 844o Straubing